

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(Mention Sciences)

par

VALLA Alain



1^{re} THÈSE : Contribution à la chimie du phénylthiobenzène

2^e THÈSE : Propositions données par la Faculté.



Soutenues le 14-1 1971 devant la Commission d'Examen.

M. J. AMIEL

Président

M. P. MAITTE

M. L. PETIT

}
Examineurs

THÈSES

présentées

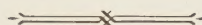
A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(*Mention Sciences*)

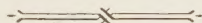
par

VALLA Alain



1^{re} THÈSE : Contribution à la chimie du phénylthiobenzène

2^e THÈSE : Propositions données par la Faculté.



Soutenues le 14.1. 1971 devant la Commission d'Examen.

M. J. AMIEL

Président

M. P. MAITTE

M. L. PETIT

} Examineurs



A ma mère,

A Monsieur J-P. GONZALEZ

en remerciements de tous leurs sacrifices.



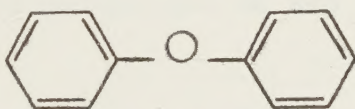
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550415_0030

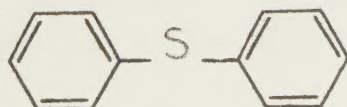
Les recherches que j'ai poursuivies pendant plusieurs années sous la direction de Monsieur L. PETIT, Maître de Recherches à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, se rattachent au problème général de la pharmacodynamie des dérivés soufrés (I)

En effet, depuis plusieurs années, une part non négligeable a été réservée, parmi les travaux généraux poursuivis dans les laboratoires de chimie organique de l'Hôpital Fernand VIDAL, à l'étude des molécules de même squelette hydrocarboné que le biphenyle (2) en intercalant entre les deux noyaux, un pont oxygène (3 - 4) ou un pont soufré (I - 5 - 6)

Un certain nombre de composés naturels : alcaloïdes et hormones, possèdent dans leur configuration, le squelette de l'oxyde de phényle.

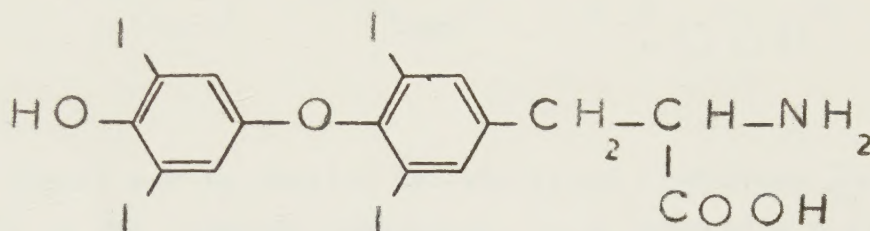


Par analogie, il était évident que les homologues soufrés ne pouvaient être dénués d'intérêt. C'est dans le cadre d'une étude générale que Monsieur L. PETIT me suggéra d'étudier la série du phénylthiobenzène, comparativement au phénoxybenzène.



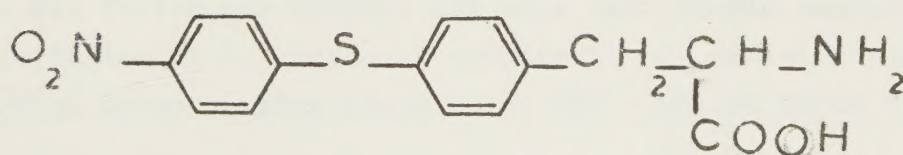
Il n'est pas de notre propos de tenter de remplir une tâche aussi vaste et aussi ardue que celle consistant à étudier la réactivité générale, mais il nous a semblé possible de faire oeuvre utile en essayant d'étudier quelques aspects limités de la réactivité et les propriétés de ces composés.

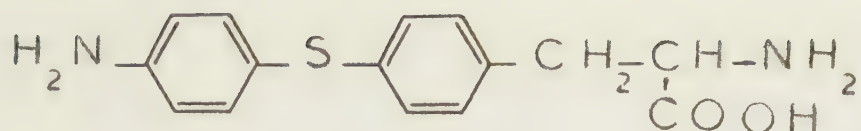
Dans la série des travaux consacrés au métabolisme des hormones thyroïdiennes, de nombreux auteurs ont été amenés à s'intéresser au squelette hydrocarboné de la thyroxine.



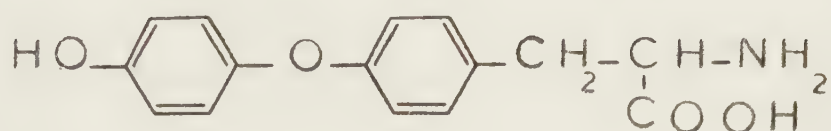
La structure de cette hormone, découverte par KENDALL dans la glande thyroïde (7) ne fut démontrée qu'en 1929 par HARRINGTON (8). On lui doit aussi quelques travaux intéressants effectués sur la physiopathologie de ses dérivés iodés dans la glande thyroïde.

Nos études, entreprises en vue de rechercher la synthèse de la nitro et de l'(amino-4' phénylthio) -4 β phénylalanine

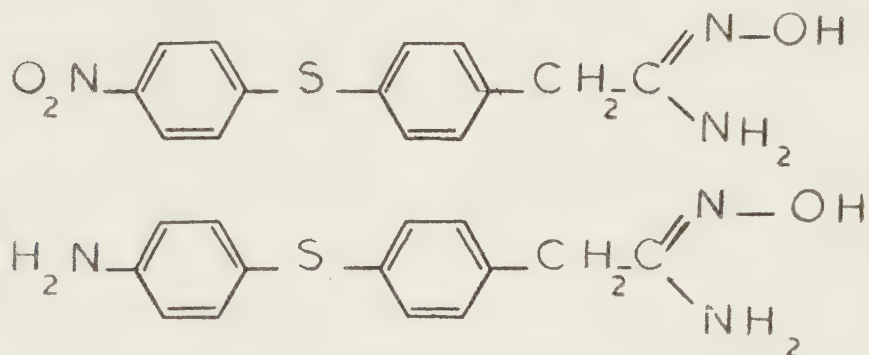




composés de même configuration que la thyronine mettent en jeu un ensemble de connaissances.



Séduit par la variété des réactions à utiliser pour la synthèse de ces composés amphotères, je me proposais d'élargir cette étude aux dérivés amino-oximes, de structures :



Cette famille de composés organiques, a rarement fait l'objet de recherches physiologiques ou pharmacodynamiques (9)

A notre connaissance, les seules recherches faites en ce sens ont été faites par MERING, qui vers 1885 étudia sommairement la benzamidoxime et lui reconnut simplement une certaine toxicité (10). Celles beaucoup plus récentes de BUU - HOI et LECOQ (11)

de WALKER et COLL. (12) qui étudièrent les propriétés de benzamidoximes substituées en position para par des radicaux soufrés ($-S-R$; $-SO_2-CH_3$) et reconnurent à quelques composés de ce groupe, une certaine activité antibactérienne.

BUU - HOI et COLL. entreprirent alors une vaste étude de ces dérivés (13) ainsi que d'autres auteurs (14 - 15 - 16). Ils ont d'ailleurs précisé une activité hypotensive de certaines amidoximes hétérocycliques (15 - 16).

Devant l'intérêt croissant que suscitent ces classes de composés amphotères, je me décidais de me consacrer à ce problème et d'en faire l'objet de ma thèse.

Voici maintenant brièvement esquissé, le plan général du présent mémoire. Il comprend quatre parties :

P R E M I E R E P A R T I E

PREMIER CHAPITRE

Synthèse de la (nitro - 4' phénylthio) - 4 (3 phénylalanine et de 1'(amino - 4' phénylthio) - 4 (3 phénylalanine.

DEUXIEME CHAPITRE

Synthèse de la (nitro - 4' phénylthio) - 4 benzylamidoxime et de 1'(amino - 4' phénylthio)-4 benzylamidoxime.

Synthèse de la (nitro - 4' phénylthio) - 4 benzamidoxime et 1'(amino - 4' phénylthio) - 4 benzamidoxime (homologues inférieurs).

TROISIEME CHAPITRE

Synthèse de dérivés N - (amino-acétylés) de la (nitro-4' phénylthio) - 4 benzamine et du diamino - 4,4' phénylthiobenzène.

QUATRIEME CHAPITRE

Synthèse de dérivés divers.

D E U X I E M E P A R T I E

PREMIER CHAPITRE

Etude des spectres de résonance magnétique nucléaire
de quelques dérivés du phénylthiobenzène.

DEUXIEME CHAPITRE

Etudes des spectres infra-rouge.

TROISIEME PARTIE

Résultats pharmacologiques.

Q U A T R I E M E P A R T I E

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES PRODUITS NOUVEAUX

TABLE DES MATIERES

Ces recherches ont été poursuivies dans les laboratoires de Chimie Organique de l'Unité de Toxicologie U 26, appartenant à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

Avant d'aborder l'exposé de ce sujet, qu'il me soit permis d'exprimer mes remerciements aux personnes des laboratoires de Chimie Organique de l'Unité Toxicologique U 26, qui m'ont accueilli pour poursuivre ces recherches.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Monsieur le Docteur L. PETIT, Maître de Recherches (I.N.S.E.R.M.) qui a assuré ma formation scientifique, et qui m'a permis de mener à bien ce doctorat.

J'assure de ma respectueuse gratitude Monsieur le Professeur J. AMIEL qui me fait l'honneur d'accepter la charge de Directeur de Thèse, de Président du Jury et de rapporteur auprès de la Faculté des Sciences de Paris.

Je remercie très respectueusement Monsieur le Professeur P. MAITTE ainsi que Monsieur le Docteur L. PETIT qui me font l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury.

J'associe à mes remerciements toutes les personnes des divers laboratoires qui ont collaboré à tester et à analyser les divers produits de cette thèse.

P R E M I E R E P A R T I E

CHAPITRE PREMIER

- Synthèse de la (nitro - 4' phénylthio) - 4 (β phénylalanine 6
- Synthèse de l'(amino - 4' phénylthio) - 4 (β phénylalanine 9

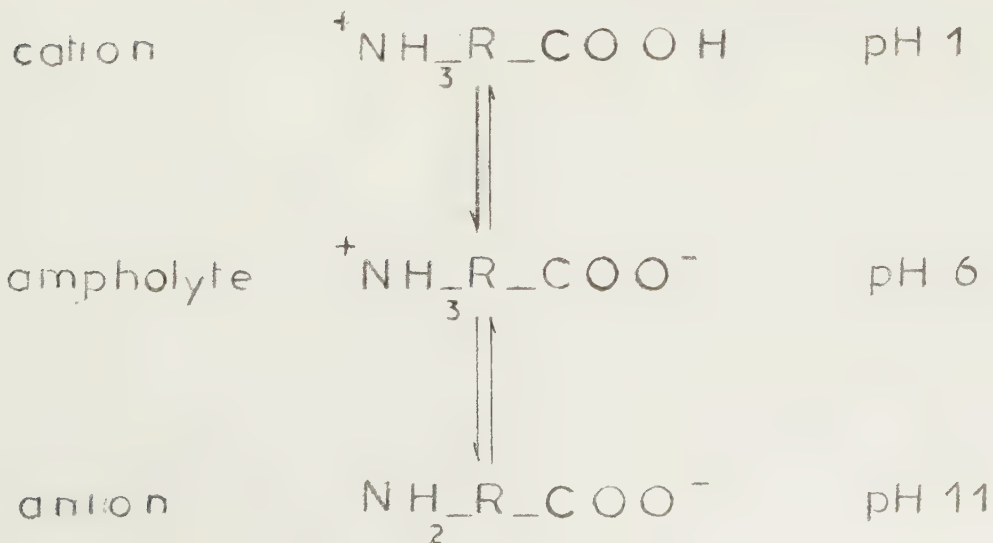
Ces deux amino-acides ont été préparés en utilisant des réactions simples et courantes, dont voici brièvement le principe (tableau).

Préparation du parabromonitrobenzène 1. Condensation de celui-ci avec le thiophénate de sodium 2. Chlorométhylation du nitro - 4 phénylthiobenzène obtenu 3. Action du sel sodique de l'acétamidomalonate d'éthyle pour l'obtention de l'ester acétamidomalonique 4 et hydrolyse de celui-ci en acide aminé 5 - 6.

Une réduction, au stade de l'ester acétamidomalonique 7, conduit après hydrolyse à l'(amino - 4' phénylthio) - 4 (β phénylalanine 8 - 9.

Tout amino-acide comporte deux groupements ionisables

Le mode de dissociation est fonction du pH.



Le radical acide cède un proton, suivant l'équilibre



avec production d'un "zwitterion" ou ampholyte. L'équilibre est caractérisé par la constante.

$$K_1 = \frac{[\text{H}][\text{H}_2\text{N}^+-\text{R}-\text{COO}^-]}{[\text{H}_3\text{N}^+-\text{R}-\text{COOH}]}$$

L'ampholyte cède, lui aussi un proton qui est absorbé par les radicaux basiques.



L'équilibre est caractérisé par la constante.

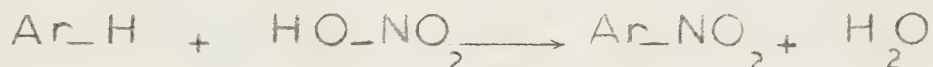
$$K_2 = \frac{[\text{H}][\text{HN}-\text{R}-\text{COO}^-]}{[\text{H}_2\text{N}^+-\text{R}-\text{COO}^-]}$$

Entre les deux formes : $\overset{+}{\text{NH}}_3\text{R}\text{COO}^-$; $\text{H}_2\text{N}^+\text{R}\text{COOH}$ existent des équilibres qui dépendent des réarrangements intramoléculaires, ou d'échanges de protons avec des molécules d'eau, d'acides ou de bases du milieu.

Etude théorique de cette synthèse

La matière première, le parabromonitrobenzène, a été synthétisé par LAUER (17), puis reprise par GILMANN et BROADBENT (18)

Cette réaction est effectuée par nitration de bromobenzène. La nitration d'un carbure est schématiquement représentée par



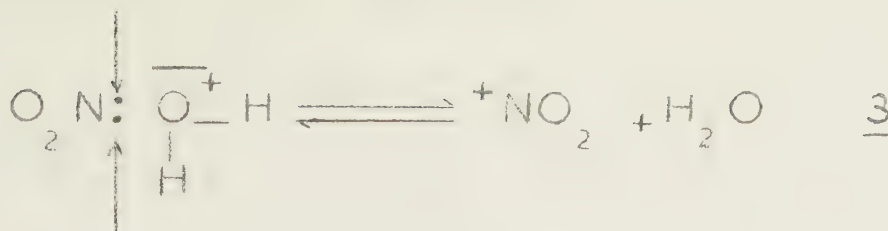
Mécanisme

INGOLD a montré que la nitration est une réaction électrophile due à l'ion nitronium. Cet ion se forme en milieu sulfurique (condition usuelle de nitration). Ainsi :

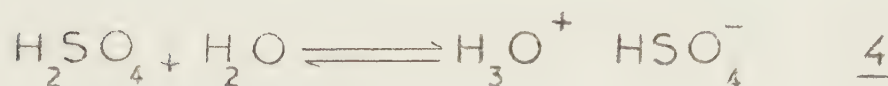


Le proton est solvaté par l'acide nitrique, acide plus faible que l'acide sulfurique

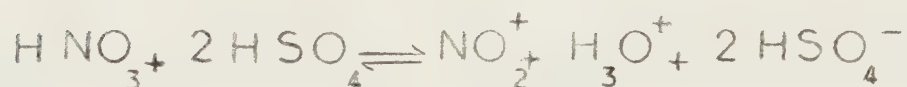




La molécule d'eau solvate également un proton :

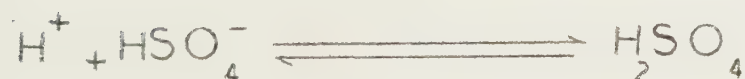


En additionnant les quatre réactions, on arrive à :



INGOLD, étudiant la cryoscopie des solutions d'acide nitrique dans l'acide sulfurique à 100 %, montra en effet que l'abaissement de la température de congélation correspondait à la présence de quatre ions.

La réaction de nitration correspond alors à :



Remarque :

Le rôle de l'acide sulfurique est de fournir des protons pour la formation de l'ion nitronium (réactions 2 et 3).

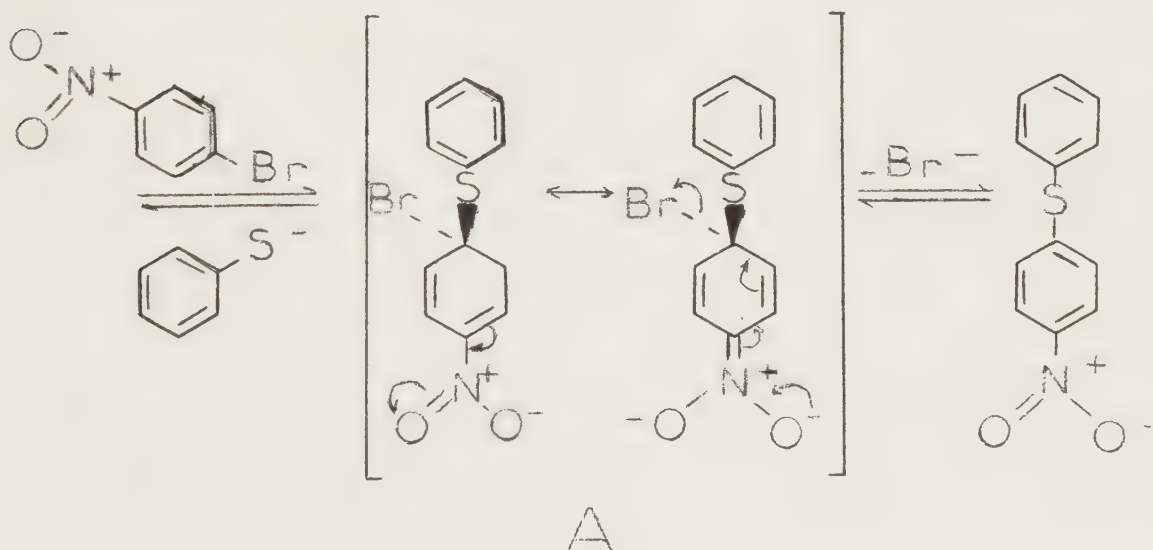
Il peut être remplacé par un autre acide, plus fort que l'acide nitrique, tel que l'acide perchlorique (19 a).

La seconde étape est la condensation du parabromonitrobenzène avec le thiophénate de sodium.

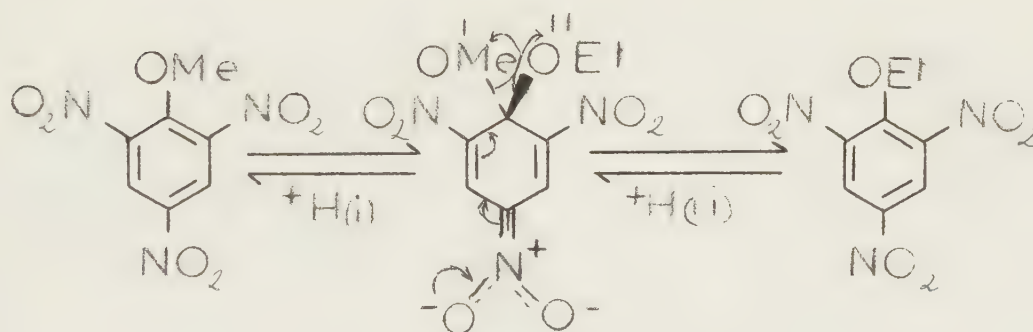
Cette synthèse effectuée par KEHRAMAN et BAUER (20) fut reprise par GILMANN et BROADBENT (18).

C'est l'exemple le plus courant d'une réaction S_N2 (aromatique) (remplacement d'un atome d'halogène activé).

Des études cinétiques sur de nombreux exemples confirment le caractère bimoléculaire de cette réaction.



Dans de nombreux cas, les chlorures et les bromures réagissent à la même vitesse, ce qui montre qu'un intermédiaire tel que A est formé, contrairement à la substitution nucléophile bimoléculaire en série aliphatique. Celle-ci implique simultanément la rupture de la liaison avec le groupe qui s'élimine et la formation de la nouvelle liaison avec le groupe substituant. La rupture de la liaison carbone-halogène ne peut être un stade lent, car la rupture d'une liaison C - Cl est plus difficile que celle d'une liaison C - Br, et à priori, un chlorure devrait réagir plus lentement qu'un bromure. La preuve qu'un tel intermédiaire se forme, a été apportée par l'isolement effectif du même composé C lors de l'action de ^-OEt sur le trinitro-2,4,6 anisol B, et celle de ^-OMe sur le trinitro-2,4,6 phénétol D.



On a constaté également que l'acidification du mélange réactionnel obtenu à partir de l'un ou de l'autre des deux substrats, conduit exactement à la même proportion de B ou D (21).

L'effet activant des substituants attracteurs d'électrons, de NO_2 notamment, sur les atomes d'halogènes fixés sur un noyau, est dû à leur aptitude à stabiliser des intermédiaires comme A. On peut donc s'attendre à ce que l'effet d'un groupement

nitro soit plus puissant en position ortho et para par rapport au substituant qui doit s'éliminer, qu'en position méta où seul l'effet inductif peut aider au dispersement de la charge. Pour que les groupements nitro puissent stabiliser et ainsi faciliter la formation d'intermédiaires, il faut que les orbitales p de l'azote du groupe nitro puissent devenir parallèles à celles de l'atome de carbone adjacent intranucléaire. Pour rendre cet effet possible, il faut que les atomes d'oxygène attachés à l'azote se trouvent aussi dans le plan du noyau.

La troisième étape est la chlorométhylation du nitro-4 phénylthiobenzène. Cette synthèse, effectuée par LOGEMANN et COLL. (22) fut inspirée de celle de SOUTHWICK et COLL. (23).

Des ions positifs ou des carbocations peuvent se substituer à des hydrogènes d'un noyau aromatique, pour conduire à de nombreux composés. L'orientation de cette substitution électrophile est influencée notamment : par la nature du carbure mis en réaction, et par celle du réactif.

La chlorométhylation, réaction la plus courante des haloalkylations, ne correspond pas à une réaction spécifique simple car elle utilise un grand choix de réactifs, de catalyseurs et de solvants.

L'introduction du groupe chlorométhyle sur un noyau aromatique a été effectuée la première fois par GRASSI et MASELLI (24), mais c'est BLANC (25) qui en 1923 montra l'étendue de cette réaction de substitution et proposa une méthode simple permettant la fixation du groupe $-\text{CH}_2\text{Cl}$, au moyen de formaldéhyde et d'acide chlorhydrique, en présence de chlorure de zinc



De nombreux auteurs ont ensuite apporté de notables modifications : DARZENS et LEVY (26), qui dans leurs synthèses de dérivés naphthaléniques emploient le trioxyméthylène et l'acide chlorhydrique, dans l'acide acétique froid.

QUELET (27) et COLL, qui firent de nombreuses synthèses au départ d'éther-oxydes phénoliques, utilisèrent le formol et l'acide chlorhydrique avec ou sans catalyseur, en modifiant la technique suivant la fragilité du dérivé formé.

VAVON ET COLL (28-29) qui reprirent la méthode de SOMMELET (30) : condensation avec l'éther chlorométhylque en présence de tétrachlorure d'étain. Ils mirent au point une technique, en milieu homogène, permettant de suivre le déroulement de la réaction.

Mécanisme électronique

Le mécanisme exact de cette réaction, n'est pas entièrement élucidé. Les études cinétiques de VAVON, BOLLE et CALIN (28-29) montrent que les carbures benzéniques alkylés réagissent plus facilement que les carbures correspondants, par contre les halobenzéniques, plus lentement. Cela impliquerait que le réactif soit électrophile (29).

La formation intermédiaire d'un carbocation chlorométhyle est infirmée par le fait que bromo et chlorométhylations conduisent à une distribution d'isomères pratiquement équivalente. Cette distribution équivalente d'isomères peut s'expliquer par la formation d'un carbocation commun hydroxyméthyle



La formation intermédiaire d'un cation formaldéhyde protonisé ou d'un complexe aldéhyde - acide de LEWIS, semble en effet plus probable (31).

OGATA et OKANO (32) montrèrent que l'agent chlorméthylant n'était pas un halogénocarbocation, mais un hydroxyméthyle.

Dans ce mécanisme proposé, les équilibres 1 et 3 sont rapidement atteints ; la phase lente 2, correspond à la détermination cinétique.



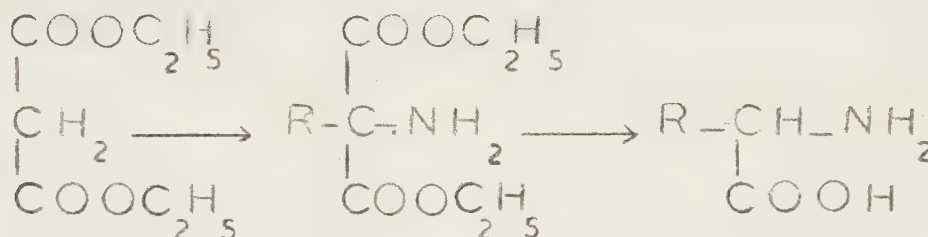
Dans le cas de la formation du carbocation hydroxyméthyle, la résonance possible avec une forme où apparaît une double liaison carbone - oxygène, entraîne une stabilité plus grande de cet ion, et facilite sa constitution (33)



Les travaux de BROWN (33) sur les carbures benzéniques ont montré que l'on pouvait faire correspondre une réaction de haute sélectivité à une faible activité du réactif.

Dans cet ordre d'idées, la méthode que nous employons pour introduire le groupe chlorométhyle dans la molécule de nitro - 4 phénylthiobenzène est une modification de la méthode de CAMBRON (34), utilisant le trioxyméthylène, l'acide chlorhydrique concentré, l'acide phosphorique sirupeux à 85 %, en solution chaude acétique. Dans ce type de réaction, le soufre met en jeu ses orbitales d., et sans aucune modification de sa charge électrique propre, peut transmettre la conjugaison entre les groupements non saturés qui lui sont liés.

La quatrième étape est la formation de l'ester acétamidomalonique. Les hydrogènes acides du groupe méthylène, sont utilisés pour la fixation d'un radical et d'un groupement aminé. L'hydrolyse libère l'acide aminé, après décarboxylation.



Cette technique a été utilisée sous de très nombreux aspects. La première description semble être celle de BAEYER (35), en 1864, pour la préparation du glycolle, après décarboxylation de l'acide aminomalonique. Cette méthode fut étendue successivement pour les préparations intermédiaires :

- d'esters isonitromaloniques, en 1880 par CONRAD et BISCHOFF (36) par LOCQUIN et CHERCHEZ (37)

- d'esters phtalimomaloniques par SORENSEN et 1905 (38)

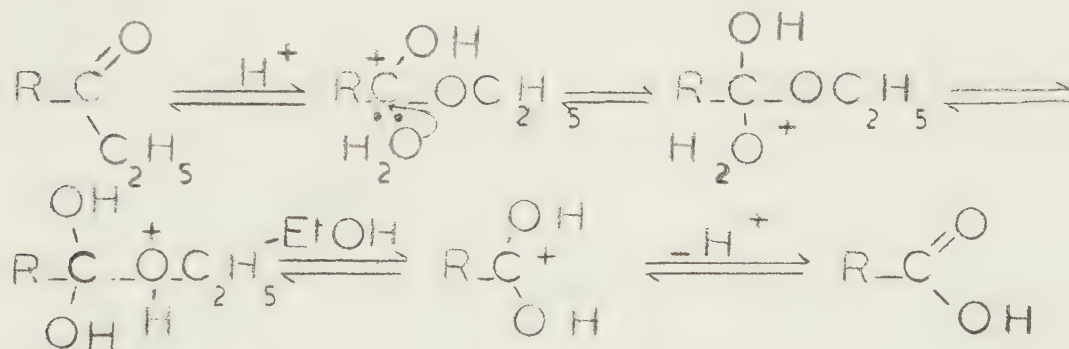
La méthode de CURTIUS (39) fixe un radical sur un des hydrogènes mobiles, puis le groupement aminé sur un des carboxyles par la voie des hydrazines et des azides. L'hydrolyse libère l'acide

- d'esters benzoylaminomaloniques en 1931 par DUNN et REDEMANN (40)

- d'esters acétamidomaloniques, par ALBERTSON et ARCHER (41) en 1945.

L'hydrolyse des esters acétamidomaloniques, méthode que nous préconisons pour sa simplicité et sa rapidité d'exécution, fournit le chlorhydrate d'acide.

La protonation initiale est suivie d'une attaque nucléophile par l'eau. Le clivage acyle - oxygène s'effectue (21 a).



Nous avons en partie extrapolé les réactions de SOUTHWICK et COLL. (23), en modifiant l'hydrolyse. Cette dernière, pratiquée dans l'alcool ne s'est révélée qu'en partie efficace. Le dérivé initial est retrouvé partiellement inaltéré.

PARTIE EXPERIMENTALEPARABROMONITROBENZENE 1

Dans un ballon à cinq tubulures de 500 ml, muni d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant ascendant et d'une garde à soude, on ajoute 40 ml d'acide sulfurique (d : 1,83) à 40 ml d'acide nitrique (d : 1,41) en refroidissant par un bain d'eau glacée. Puis, à une température inférieure à 60°, on introduit : 31,5 g (0,2 mole) de bromobenzène pur.

Lorsque l'introduction du bromobenzène est terminée, on chauffe une demie heure au bain marie bouillant, pour éliminer les vapeurs nitreuses. On laisse refroidir et l'on ajoute 350 ml d'eau glacée. Les cristaux obtenus sont filtrés, essorés puis séchés.

Pds 29 g Rdt : 72 %
cristaux jaunes, très pâles F 125° (méthanol).

NITRO-4 PHENYLTHIOBENZENE 2

Dans un ballon tritubulé de 2 l, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant ascendant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, d'une ampoule à brome, on introduit, en refroidissant et par petites fractions : 11,5 g (0,5 mole) de sodium métallique, dans 400 ml d'alcool éthylique absolu. Quand la réaction est terminée, on ajoute par l'ampoule, lentement 55 g (0,5 mole) de thiophénol pur, puis 100 g (0,5 mole) de parabromonitrobenzène, dissous dans 1 l d'alcool chaud. La solution est portée au reflux 3 h, puis filtrée à chaud.

On obtient 110 g de cristaux jaune clairs Rdt 95 %
F 55,5° (alcool absolu)
Halochromie sulfurique : rouge sang

CHLORURE DE (NITRO - 4' PHENYLTHIO) - 4 BENZYLE 3

Dans un réacteur de 2 l, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant ascendant et d'un thermomètre, sont placés 107,5 g (0,465 mole) de nitro - 4 phénylthiobenzène 2, 600 ml d'acide acétique, 140 ml d'acide chlorhydrique concentré, 55 ml d'acide phosphorique sirupeux à 85 %, 30 g de paraformaldéhyde. Ce mélange est porté 48 heures à 85°, puis 20 g de paraformaldéhyde sont de nouveau ajoutés. On maintient la chauffe encore 12 heures. On laisse refroidir et l'on décante l'huile formée par addition de 500 ml d'eau froide au mélange réactionnel. On extrait la phase acide à l'éther (3 x 250 ml). On joint huile et phase étherée et on neutralise les traces acides par une solution de carbonate de potassium à 5 %. Après lavage à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche sur carbonate de potassium anhydre. On distille l'éther. On obtient des cristaux jaunes, très brillants.

Pds 123 g Rdt 95 % E_{0,5} 206° F 68,5° (alcool à 95)

(Lit. analyse calculée pour C₁₃ H₁₀ Cl NO₂S

N % 5,01 Cl % 12,66

(Trouvé N % 5,00 Cl % 12,67

Structure confirmée par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

Halochromie sulfurique : vermillon

ACETAMIDOMALONATE D'ETHYLE (23)

Une solution de 400 g de malonate d'éthyle dans 450 ml d'acide acétique est refroidie et à une température inférieure à 20°, on ajoute en une heure, sous agitation, une solution de 518 g de nitrite de sodium dissous dans 710 ml d'eau. On laisse 4 heures sous agitation, puis l'on extrait à l'éther (3 x 500 ml).

On neutralise par une solution de carbonate de sodium à 10 %, on lave à l'eau et l'on sèche sur chlorure de calcium. Le liquide résiduel obtenu après distillation de l'éther est dissout dans 1 litre d'alcool chaud et 25 g de charbon palladié (10 % en Pd) ~~sont~~ ajoutés. On hydrogène à pression ordinaire. On filtre le catalyseur, on refroidit et l'on ajoute 204 g d'anhydride acétique. On obtient 127 g de produit pur F 96°, et après concentration, un second jet de 90 g

(NITRO - 4' PHENYLTHIO) 4 BENZYLACETAMIDOMALONATE D'ETHYLE 4

Dans un tricol d'un litre, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant ascendant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, et d'une ampoule à brome ; on place : 0,92 g (0,04 mole) de sodium dans 250 ml d'alcool éthylique absolu, puis on ajoute 9,08 g -(0,04 mole) d'acétamidomalonate d'éthyle. Par l'ampoule, on ajoute alors lentement à chaud 11,6 g (0,04 mole) de chlorure de (nitro-4' phénylthio) - 4 benzyle 3 dissous dans 350 ml d'alcool chaud.

Après 4 heures de reflux, on filtre à chaud. Après refroidissement et concentration, on obtient 16,6 g de paillettes blanches

Rdt 98 %

F 187° (alcool)

Analyse calculée pour $C_{22} H_{24} N_2 O_7$

	C % 57,38	H % 5,25	N% 6,08
Trouvé	C % 57,42	H % 5,37	N% 6,00
	57,39	5,42	6,10

La structure a été confirmée par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

Halochromie sulfurique : rouge sang

NITRO - 4' PHENYLTHIO) - 4 (3 PHENYLALANINE 6

Dans un ballon rodé surmonté d'un réfrigérant, sont placés 4,3 g (0,01 mole) de (nitro - 4' phénylthio) - 4 benzylacétamidomalonate d'éthyle 4. On ajoute 100 ml d'acide acétique et 100 ml d'acide chlorhydrique concentré, et l'on porte 4 heures au reflux. On distille à sec sous pression réduite.

Le chlorhydrate d'amino-acide obtenu 5 F 290° (decomp.) recristallise dans l'acide chlorhydrique 11 N cristaux jaunes, très fins.

Analyse calculée pour $C_{15} H_{15} ClN_2 O_4 S$

C % 50,77	H % 4,26	N % 7,91	Cl % 10,00
trouvé :			
C % 50,69	H % 4,18	N % 7,86	Cl % 9,97
50,88	4,32	8,03	9,92

structure confirmée par la spectroscopie infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire.

On dissout ce chlorhydrate dans le minimum d'eau distillée et l'on neutralise par de la soude à 50 %, en refroidissant (pH 6).

Après un repos d'une nuit en chambre froide, on obtient
3 g Rdt 98 % de cristaux blancs, fonçant à l'air
F 235° (eau)

Analyse calculée pour $C_{15} H_{14} N_2 O_4 S$

C % 56,60	H % 4,43	N % 8,80
-----------	----------	----------

trouvé :

C % 56,67	H % 4,47	N % 8,74
56,49	4,48	8,79

Structure confirmée par les spectroscopies infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire.

Halochromie sulfurique : rouge orangée

(AMINO - 4' PHENYLTHIO) - 4 (3) PHENYLALANINE 9

Dans le même appareil que celui décrit ci-dessus, 8,6 g (0,02 mole) de (nitro-4' phénylthio) - 4 benzylacétamidomalonate d'éthyle 4 sont dissous à chaud dans 200 ml d'acide acétique et 50 ml d'eau. On ajoute par petites portions 2 g (gros excès) de poudre de zinc, en cinq minutes. On laisse la réaction se terminer pendant dix minutes, et on filtre à chaud.

On précipite l'amine 7 par de l'eau glacée. Après filtration et séchage, le résidu obtenu est dissout dans 150 ml d'acide acétique et 150 ml d'acide chlorhydrique concentré.

Après un reflux de deux heures, on distille à sec sous pression réduite. Le chlorhydrate obtenu 8 F 260° (décomp.) recristallise dans l'acide chlorhydrique 11 N.

Cristaux beige-clairs

Analyse calculée pour $C_{15} H_{18} Cl_2 N_2 O_2 S$

C % 49,87	H % 5,02	Cl % 19,62	N % 7,75
-----------	----------	------------	----------

trouvé

C % 49,91	H % 5,35	Cl % 19,50	N % 7,65
49,82	5,29	19,73	7,71

CHAPITRE DEUX

Synthèse des amidoximes,

(nitro-4' phénylthio)-4 benzylamidoxime 11 et (amino-4' phénylthio)-4 benzylamidoxime 12 (Homologues supérieurs)

(nitro-4' phénylthio)-4 benzamidoxime 16 et (amino-4' phénylthio)-4 benzamidoxime 17 (Homologues inférieurs)

Ces deux séries homologues ont été obtenues par des voies différentes (tableaux).

HOMOLOGUES SUPERIEURS

Action du cyanure de sodium sur le chlorure de (nitro-4' phénylthio)-4 benzyle 3 pour l'obtention du nitrile 10.

A partir de ce nitrile, deux synthèses possibles :

a) action de l'hydroxylamine pour obtenir la (nitro-4' phénylthio)-4 benzylamidoxime 11. Réduction de cette dernière par le tétrahydroaluminate de lithium en (amino-4' phénylthio)-4 benzylamidoxime 12.

b) réduction du cyanure de (nitro-4' phénylthio)-4 benzyle 10, par le chlorure stanneux et l'acide chlorhydrique en cyanure d'(amino-4' phénylthio)-4 benzyle 13.

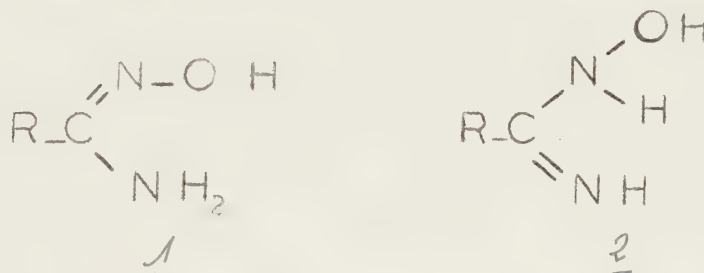
Action de l'hydroxylamine sur ce dernier pour obtenir 1'(amino-4' phénylthio)-4 benzylamidoxime 12

HOMOLOGUES INFERIEURS

Condensation du parabromonitrobenzène 1 avec le sulfure de sodium, et diazotation de l'amine obtenue 14, en vue d'obtenir le nitrile 15, par la méthode de SANDMEYER.

De même, les voies a et b s'offrent à nous pour l'obtention de l'(amino-4' phénylthio)-4 benzamidoxime 17.

En compilant la littérature, il est visible que le tautomérisme dans les amidoximes simples a été le sujet de nombreux débats. De nombreux auteurs, admettent la structure "amino - oxime" 1, sans pour cela l'affirmer 43 à 53



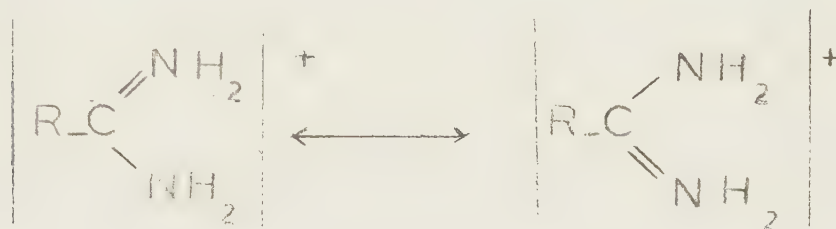
Seule une étude spectroscopique pouvait lever l'ambiguïté. Elle a été faite par BARRANS en 1957 (42). Les spectres d'absorption infra-rouge montrent qu'en solution, les amidoximes existent sous la forme "amino - oxime" ou "oxime - d'amide" 1

Ces résultats furent confirmés par les travaux de BELL (54) en spectroscopie infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire.

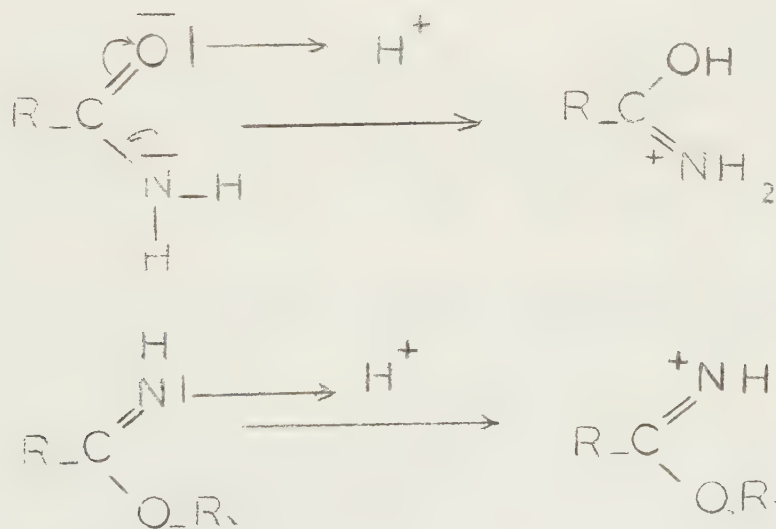
Une mise au point sur la tautomérie "amino - imino" des amidoximes a d'ailleurs été faite par BRANDT (55).

Examinons la question délicate du site de la protonation du groupement amidoxime (56).

Dans les amidines (57), la protonation se fait sur l'atome d'azote sp_2 , la redistribution de charge entre les atomes d'azote, conduisant à un cation symétrique, stabilisé par la résonance



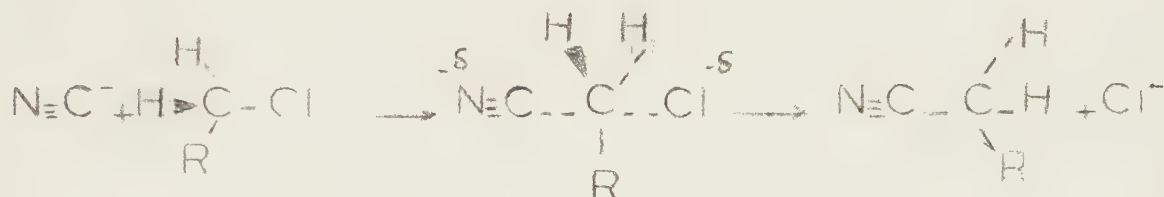
Dans les amides, la protonation se fait sur l'oxygène (58) alors qu'elle se fait sur l'azote dans les imino-éthers (59)



ETUDE THEORIQUE DE LA SYNTHÈSE DE L'HOMOLOGUE SUPÉRIEUR

La préparation du nitrile est une réaction de substitution nucléophile S_N2 .

INGOLD proposa un mécanisme de transition dans lequel le carbone siège de la réaction, est partiellement lié, à la fois à l'ion réactif et à l'atome d'halogène s'éliminant. Cet état de transition peut être représenté par le schéma suivant :



Ainsi l'énergie nécessaire à la rupture de la liaison C-Cl, est en quelque sorte compensée par celle qui se crée.

Dans cet état de transition, la charge négative est dispersée du CN au Cl. De plus, les atomes d'hydrogène reliés au carbone, siège de la réaction, se trouvent tous dans un plan (perpendiculaire au plan du papier dans le schéma).

C'est la méthode de choix, lorsque l'halogénure est accessible et qu'il réagit de façon satisfaisante.

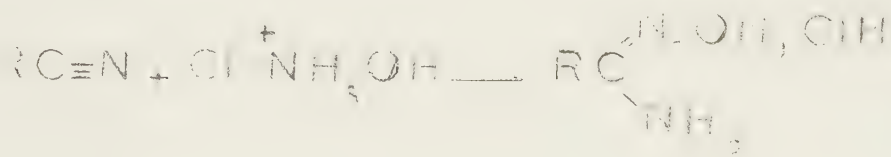
La réduction de la fonction nitrée par le chlorure stanneux et l'acide chlorhydrique, est effectuée par la méthode de BASS et JOHNSON (60).



Depuis près d'un siècle, on sait que l'addition de l'hydroxylamine aux nitriles, conduit aux amidoximes (61).



Une réaction analogue, conduit aux chlorhydrates d'amidoximes (62)



La réduction par le tétrahydroaluminate de lithium a déjà été rapportée dans cette série par MULL et COLL. (62).

On ne connaît guère de réactifs qui aient eu un succès d'application aussi rapide et aussi étendu que la tétrahydroaluminate de lithium LiAlH_4 proposé par NYSTROM et BROWN en 1947 (63).

La difficulté de purification des amino-amidoximes obtenues par réduction des composés nitrés correspondants, serait peut-être due à une formation parasite de composés azoïques, comme le rapportent de nombreux auteurs, qui utilisèrent ce réactif pour la réduction de dérivés nitrés (64 à 68).

Cette réaction secondaire peut se résumer par ce schéma :



Ces composés, sont résistants dans les conditions expérimentales usuelles, à une réduction plus poussée.

PARTIE EXPERIMENTALECYANURE DE (NITRO - 4' PHENYLTHIO) - 4 BENZYLE 10

Dans un tricol muni d'un agitateur et d'un réfrigérant, on porte 5 heures au reflux un mélange composé de :
 14 g (0,05 mole) de chlorure de (nitro-4' phénylthio)-4 benzyle
3 dissous dans 250 ml de méthanol chaud et 3,65 g (0,0525 mole)
 de cyanure de sodium dissous dans 30 ml d'eau. On distille
 alors les 2/3 du méthanol sous pression réduite, et l'on ajoute
 250 ml d'eau glacée. Après une nuit de repos, on filtre le pré-
 cipité, qui après quelques lavages à l'eau est essoré et séché
 sous pression réduite :

Pds 12,8 g Rdt 95 %
 cristaux jaune-pâles F 80° (alcool)

Analyse calculée pour $C_{14}H_{10}N_2O_2S$

C % 62,21	H % 3,73	N % 10,36
trouvé :		
C % 62,17	H % 3,72	N % 10,22
62,31	3,93	10,33

La confirmation de structure de ce produit à été faite
 par les spectroscopies infra-rouge et de résonance magnétique
 nucléaire.

Halochromie sulfurique : carmin.

(NITRO - 4' PHENYLTHIO) - 4 BENZYLAMIDOXIME 11

Selon la méthode générale de TIEMANN (69)

Dans un tricol muni d'un agitateur et d'un réfrigérant ascendant, on place : 2,7 g (0,01 mole) de cyanure de (nitro-4' phénylthio)-4 benzyle 10 dissous dans 100 ml de tétrahydrofuranne et 0,65 g (0,01 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine, dissous dans 25 ml d'eau.

On ajoute alors 0,4 g (0,01 mole) de soude, dissous dans 25 ml d'eau. Après un chauffage de 46 heures, on filtre à chaud, et l'on amène à sec sous pression réduite.

On obtient 2,95 g (Rdt 95 %) de paillettes jaunes-claires F 151° C (méthanol ou benzène).

Analyse calculée pour $C_{14}H_{13}N_3O_3S$

C % 55,44	H % 4,32	N % 13,85
trouvé :		
C % 55,40	H % 4,33	N % 13,83
55,37	4,36	13,76

structure confirmée par les spectroscopies infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire. Vérification par spectrométrie de masse.

Halochromie sulfurique : rouge très foncé.

(AMINO - 4' PHENYLTHIO) - 4 BENZYLAMIDOXIME 12

Dans un tricol de 500 ml muni d'un agitateur, d'un réfrigérant surmonté d'une garde à chlorure de calcium et d'une ampoule à brome, on place 0,57 g (0,015 mole) de tétrahydroaluminate de lithium dissous dans 50 ml de tétrahydrofuranne anhydre et l'on ajoute lentement, par l'ampoule, 1,5 g (0,005 mole) de (nitro-4' phénylthio)-4 benzylamidoxime 11, dissous dans 250 ml de tétrahydrofuranne anhydre. Après un reflux de deux

heures, on détruit par de l'eau, avec précaution et en refroidissant, l'hydrure en excès. On filtre les sels d'aluminium et de lithium formés et l'on distille le solvant, sous pression réduite. On obtient 1,25 g Rdt 91 % de produit difficilement purifiable.

Cristaux jaunes F 175° (benzène)

Analyse calculée pour $C_{14}H_{15}N_3OS$

C % 61,51	H % 5,53	N % 15,37
trouvé :		
C % 61,48	H % 5,54	N % 15,36
61,47	5,61	15,34

structure confirmée par les spectroscopies infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire. Vérification par la spectrométrie de masse.

CYANURE D'(AMINO - 4' PHENYLTHIO) - 4 BENZYLE 13

Dans un tricol de 500 ml muni d'un agitateur, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome, sont introduits 34,5 g (environ 0,18 mole) de chlorure stanneux pur, dissous dans 100 ml d'alcool à 95° chaud. On ajoute par l'ampoule 13,5 g (environ 0,36 mole) d'acide chlorhydrique concentré, puis, lentement 8,10 g (0,03 mole) de cyanure de (nitro-4' phénylthio)-4 benzyle 10, dissous dans 200 ml d'alcool chaud. On porte le mélange 45 minutes au reflux.

On détruit cette solution par un excès de soude à 50 %, en refroidissant énergiquement. On filtre le précipité formé, qu'on sèche à l'air. On épuise ce produit, par de l'alcool bouillant. Après concentration de l'alcool à 150 ml

Les homologues inférieurs sont la (nitro-4' phénylthio)-4 benzamidoxime 16 et 1'(amino-4' phénylthio)-4 benzamidoxime 17

ETUDE DE CETTE SYNTHÈSE

LA (NITRO - 4' PHENYLTHIO) - 4 BENZAMINE a été synthétisée selon deux techniques : soit directement, soit par l'intermédiaire du dinitro-4,4' phénylthiobenzène.

Ces méthodes sont basées sur le principe général de la méthode de LANTZ (70), décrite par RAIZISS et CLEMENCE (71) : condensation d'un sulfure alcalin avec une molécule possédant un halogène mobile.

Nous apportons, pour ces deux techniques, des modifications améliorant les rendements et diminuant les temps de manipulations.

Ainsi, l'action du xanthogénate de potassium sur le parabromonitrobenzène fournit presque exclusivement le dinitro-4,4' phénylthiobenzène, contrairement à la méthode de YU O'GABEL et AL SHPANION (72), qui conduit à un mélange de dinitro-4,4' phénylthiobenzène et de (nitro-4' phénylthio)-4 benzamine.

En substituant le parabromonitrobenzène au parachloronitrobenzène (utilisé dans la méthode de RAIZISS et CLEMENCE (70 - 71), et en diminuant considérablement la quantité d'eau (pour éviter au maximum l'élimination de la réaction du dérivé halogéné qui est entraîné à la vapeur) nous avons obtenu, après un chauffage de 8 heures, un rendement de 95 % en (nitro-4' phénylthio)-4 benzamine.

Les sulfures d'ammonium ou de sodium présentent la caractéristique de réduire plus rapidement l'un des groupements

nitro d'un composé plurinitré (72 - 73). Nous nous servirons ainsi de cette propriété pour réduire le dinitro-4,4' phénylthiobenzène en (nitro-4' phénylthio)-4 benzamine.

PREPARATION DU NITRILE 15

Il est obtenu par la réaction de SANDMEYER (74). Cette synthèse, reprise par GATTERMANN (75), puis par KORNER et CONTARDI (76) met en oeuvre un ion cuivreux comme catalyseur.

Le phényle ou d'autres radicaux aryles peuvent participer à de nombreuses réactions, une des plus courantes étant la réaction de SANDMEYER, qui met en présence un sel de diazonium et un chlorure ou un bromure (cuivreux) sous forme d'un ion complexe Cu Cl_2^- . Dans ce cas, on pense que le radical aryle se forme par un transfert électronique, accompagné du départ d'une molécule d'azote



Ensuite, interviendrait une réaction de substitution sur un atome de chlore ou de brome (cuivrique)

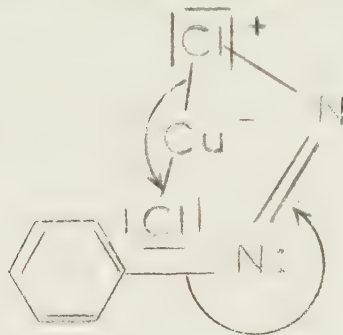


Il ne se déclenche pas de réaction en chaîne, car la réaction qui détruit le radical n'aboutit pas à son remplacement (21 c).

- Le mécanisme est d'ailleurs mis en compétition :
Le chlorure cuivreux forme avec l'acide chlorhydrique un complexe du type $(\text{Cu Cl}_2)^- \text{H}^+$ dont l'anion $[\text{Cl}-\text{Cu}-\text{Cl}]$

est linéaire dans le plan.

Cet anion forme avec le cation $[\text{ArN}_2]^+$ un sel dont la configuration montre que l'atome de chlore périphérique est voisin de l'atome de carbone intranucléaire qui est substitué. Il y a alors transfert concerté d'électrons.



Mécanisme ionique



Il est sans doute valable pour la préparation du dérivé fluoré, mais très discutable pour l'obtention des autres dérivés halogénés (19 b).

- Cette réaction peut se généraliser en utilisant un sel cuivreux (SANDMEYER) ou un sel de sodium ou de potassium, en présence de cuivre fraîchement précipité (GATTERMANN).

On peut constater qu'un sel de diazonium se comporte comme un dérivé halogéné, mais avec une plus grande réactivité, due à l'ionisation complète de l'atome de chlore (19 b).

Les préparations des amidoximes inférieures à partir de ce nitrile sont semblables à celles employées pour l'homologue supérieur.

PARTIE EXPERIMENTALEDINITRO-4,4' PHENYLTHIOBENZENE et (NITRO-4'PHENYLTHIO)-4
BENZAMINE 14

(65)

31,5 g (0,2 mole) de parachloronitrobenzène dissous dans l'alcool chaud (1 : 2) sont chauffés quelques heures avec 0,15 mole de sulfure de sodium cristallisé. On **obtient** un produit cristallin jaune F 154° (acide acétique) de dinitro-4,4' phénylthio-benzène.

Le filtrat, traité par l'acide chlorhydrique à 8 %, puis précipité par l'ammoniaque à 50 %, fournit des cristaux orangés F 143° (alcool) de (nitro-4' phénylthio)-4 benzamine 14.

Le dinitro-4,4' obtenu, traité par cinq fois son poids de sulfure d'ammonium, en solution alcoolique, fournit après 40 minutes d'ébullition, la (nitro-4' phénylthio)-4 benzamine 14.

XANTHOGENATE DE POTASSIUM (77)

Dans un ballon à cinq tubulures de 2 litres, muni d'un thermomètre, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant et d'un agitateur, on dissout 190 g de potasse (3,5 mole) dans 1,5 l d'alcool absolu bouillant.

On refroidit et l'on ajoute par l'ampoule à brome, sous une vigoureuse agitation, à une température inférieure à 10° : 200 ml de sulfure de carbone (jusqu'à pH acide).

On filtre, on essore et on sèche à l'air.

Paillettes jaunes, presque blanches

Pds 350 g -Rdt 62,61 %-

DINITRO - 4,4' PHENYLTHIOBENZENE

Dans un ballon de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, on introduit 20 g (0,1 mole) de parabromonitrobenzène dissous dans 45 ml d'alcool à 95° et 16 g (0,1 mole) de xanthogénate de potassium.

Après cinq heures de reflux, on refroidit et on filtre. Le précipité est lavé deux fois à l'alcool chaud, une fois à l'eau chaude. On obtient 11 g Rdt 86 %, d'aiguilles jaunes, très brillantes F 161° (acide acétique).

Structure confirmée par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

Halochromie sulfurique : orangée très intense.

(NITRO 4' PHENYLTHIO) - 4 BENZAMINE 14 (70-71)

Un mélange de 48 g de sulfure de sodium dissous dans 200 ml d'eau et 12,8 g de parachloronitrobenzène ~~est~~ portés 8 heures au reflux, puis 12,8 g de parachloronitrobenzène sont ajoutés et le reflux maintenu 5 heures. Après un entraînement à la vapeur destiné à éliminer le parachloronitrobenzène qui n'a pas réagi, on obtient par refroidissement 16 g (Rdt 80 %) de cristaux orangés F 145° (alcool)

(Lit : analyse calculée pour $C_{12}H_{10}N_2O_2S$)

N % 11,38

S % 13,00

trouvé :

N % 11,17

S % 12,70

Structure confirmée par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

Halochromie sulfurique : brun - rouge.

(NITRO- 4' PHENYLTHIO)-4 BENZAMINE 14

Selon la même technique décrite ci-dessus, en faisant réagir (16,5 x 2) grammes de parabromonitrobenzène avec 48 g de sulfure de sodium dissous dans 80 ml d'eau chaude et en portant 8 heures au reflux, nous avons obtenu 17,5 g Rdt 95 % de (nitro-4' phénylthio)-4 benzamine.

(NI RO - 4' PHENYLTHIO) - 4 BENZONITRILE 15 (14)

Dans un ballon à cinq tubulures de deux litres, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un agitateur, on diazote à une température inférieure à -5° C 37 g (0,15 mole) de (nitro-4' phénylthio)-4 benzamine dissous dans 100 ml d'eau et 50 ml d'acide chlorhydrique concentré, par 20 g de nitrite de sodium dissous dans 50 ml d'eau. On neutralise avec une solution saturée d'acétate de sodium.

Dans le même type d'appareil, on prépare un mélange de 20 g de cyanure de sodium et 18 g de cyanure de cuivre, dissous dans 50 ml d'eau. On chauffe ce mélange à 70° et l'on ajoute à cette température, le sel de diazonium préparé précédemment.

Après l'addition, on maintient encore 10 minutes la chauffe et après refroidissement, on extrait au tétrachlorure de carbone. On lave à l'eau jusqu'à neutralité et l'on sèche sur sulfate de sodium.

Après distillation du solvant, on obtient 27 g (Rdt 70 %) de cristaux jaune-orangés F 149° (alcool), qui recristallisés donnent des aiguilles jaunes, presque blanches.

(Lit. Analyse calculée pour $C_{13} H_8 N_2 O_2 S$

N % 10,92 trouvé N % 10,93

Structure confirmée par les spectroscopies infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire.

Halchromie sulfurique : rouge sang

(NITRO - 4' PHENYLTHIO) - 4 BENZAMIDOXIME 16 (14)

Selon la même technique décrite pour l'homologue supérieur.

Cristaux jaunes, presque blancs

Pds 2,8 g Rdt 95 % F 163° (benzène)

Analyse calculée pour $C_{13} H_{11} N_3 O_3 S$

N % 14,52 trouvé N % 14,40 et 14,49

structure confirmée par les spectroscopies infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire. Vérification par spectrométrie de masse.

Halochromie sulfurique : orangée

(Lit. formule brute $C_{14} H_{14} N_2 O_2 S$

analyse calculée N % 10,22

trouvé N % 10,25

(AMINO - 4' PHENYLTHIO) - 4 BENZAMIDOXIME 17

Même procédé employé lors de la réduction de l'homologue supérieur 11.

Cristaux blancs, difficilement purifiabiles

Pds 2,25 g Rdt 86,7 % F 165° (benzène, alcool)

Analyse calculée pour $C_{13} H_{13} N_3 O S$

C % 60,22	H % 5,05	N % 16,20
-----------	----------	-----------

trouvé :

C % 60,21	H % 5,11	N % 16,17
60,17	5,17	16,23

structure confirmée par les spectroscopies infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire. Vérification par spectrométrie de masse.

(AMINO - 4' PHENYLTHIO) - 4 BENZONITRILE 18

Même technique que pour l'homologue supérieur.

7,68 g (0,03 mole) de (nitro-4' phénylthio)-4 benzonitrile.

Cristaux beiges F 113° (alcool)

Pds 6,4 g Rdt 95 %

Analyse calculée pour $C_{13} H_{10} N_2 S$

C % 69,00	H % 4,45	N % 12,38
-----------	----------	-----------

trouvé

C % 68,99	H % 4,75	N % 11,97
69,08	4,70	12,37

structure confirmée par les spectroscopies infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire.

Halochromie sulfurique : verte pâle

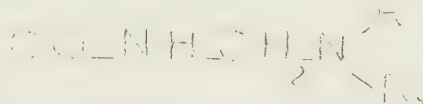
CHAPITRE III

Voici le schéma général des réactions utilisées dans cette synthèse (tableau).

- Acylation de la (nitro-4' phénylthio)-4 benzamine 14 du diamino-4,4' phénylthiobenzène 19 en (chloracétamido-4' phénylthio)-4 nitrobenzène 20 et dichloracétamido-4,4' phénylthiobenzène 21.

- Action des amines secondaires (pipéridine et morpholine) sur ces dérivés halogénés, pour l'obtention du pipéridino et du [(morpholino-acétyl)-amino-4' phénylthio]4-nitrobenzène 22 a et 22 b, et du dipipéridino et du (dimorpholinoacétyl)-amino-4,4' phénylthiobenzène 23 a et 23 b.

La N acylation des amines aromatiques par le reste



tend à conférer à la molécule une activité anesthésique locale, d'où l'intérêt, dans la série du phénylthiobenzène dont on connaît les propriétés pharmacologiques, de tels composés.

Des études pharmacologiques et toxicologiques ont été faites sur les dérivés N-(aminoacétylés) de l'amino-4 phénylthiobenzène. Il en ressort que de tels composés sont doués de propriétés spasmolytiques (1 ; 6). Ces résultats nous ont incité à préparer les dérivés N-(aminoacétylés) de la (nitro-4' phénylthio)-4 benzamine 14 et du diamino-4,4' phénylthiobenzène 19.

ETUDE DE CETTE SYNTHÈSE

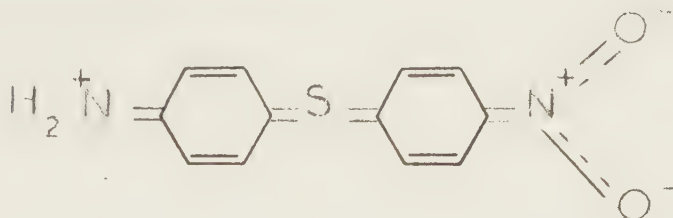
- Structure électronique

On peut classer les effets électroniques du soufre, par rapport à l'aspect essentiel de sa réactivité. Il pourra être le siège de deux effets électroniques moyens :

- donneur d'électrons
- capteur d'électrons

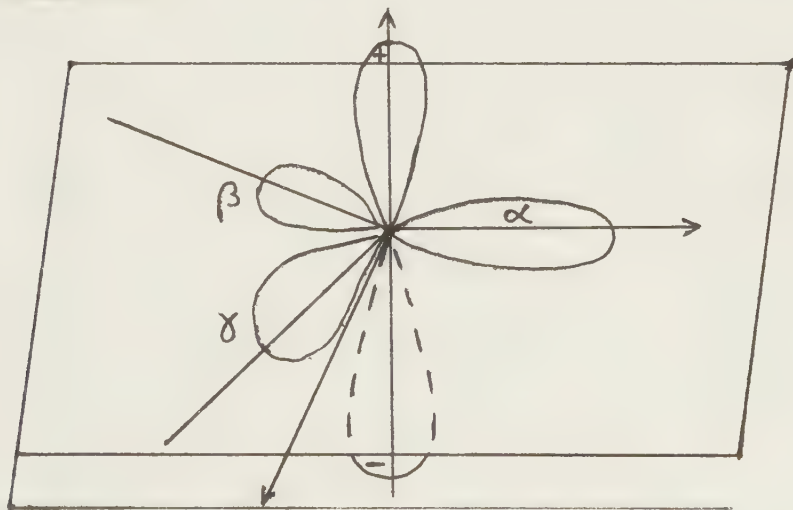
A cette dualité d'électrodonneur ou d'électrorecep-
teur s'ajoute un rôle transmetteur de conjugaison, rôle qui
peut s'observer se basant sur une chute importante de la cons-

tante K d'une vitesse de réaction, un auteur soviétique (78) soulève l'hypothèse de l'existence d'un pouvoir transmetteur de conjugaison du type vinylique sur l'atome de soufre qui se représente selon le schéma suivant, qui met en évidence une disparition quasi totale de la basicité de la fonction aminée (hypothèse réactionnelle)



STRUCTURE ELECTRONIQUE

L'atome de soufre appartient, comme l'atome d'oxygène au groupe VIB de la classification périodique. Comme lui, il présente six électrons dans sa couche périphérique la plus externe, sa configuration électronique pouvant se représenter comme suit :



qui montre bien que la couche M périphérique comporte six électrons, deux sur la couche s et deux sur une orbite p, ces quatre électrons étant appariés, les deux autres étant célibataires.

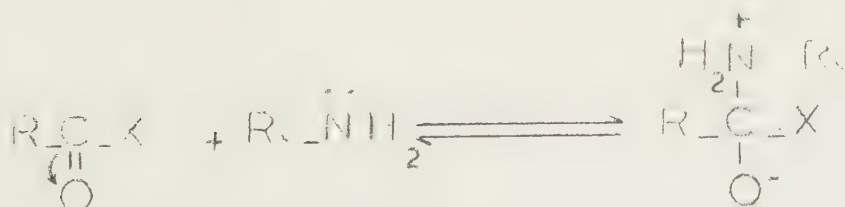
En présence de liaisons éthyléniques, le soufre met en jeu des orbitales hybrides du type Sp_2 , dont la structure électronique est représentée par la figure ci-dessus.

Trois orbitales, du type trigonal α , β , γ , sont situées dans le même plan ; deux de ces orbitales peuvent donner des liaisons σ avec les atomes de carbone voisins ; la troisième est caractérisée par une paire électronique non liante.

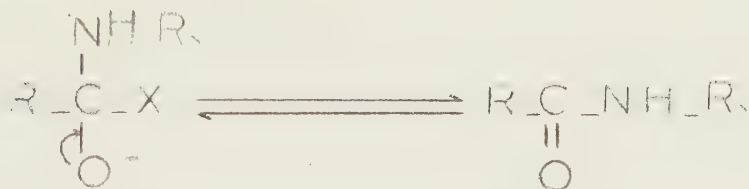
La quatrième orbitale p_z est située de part et d'autre du plan ; c'est elle qui contient la paire d'électrons mobiles, qui pourront, éventuellement entrer en réaction avec les électrons π de la liaison éthylénique.

ACYLATION DES AMINES

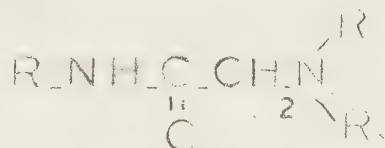
Les électrons non partagés de l'azote jouent un rôle prépondérant dans de nombreuses réactions des amines autres que la formation des sels (73 b). De fait, presque toutes les réactions des amines ayant lieu au niveau de l'atome d'azote font intervenir, la formation d'une liaison mettant en jeu le doublet d'électrons libres de l'azote. L'acylation est un exemple typique. Il se forme une amide, par réaction d'un chlorure d'acide, d'un anhydride ou d'un ester sur une amine. L'étape initiale est la suivante :



La réaction se termine par la perte d'un proton et l'élimination de X^-



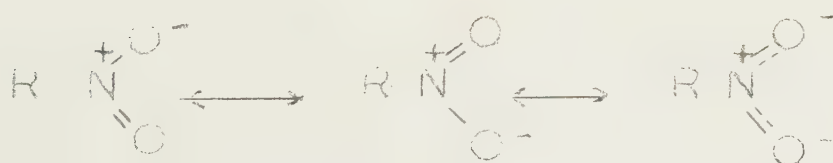
Les composés du type



obtenus par action des amines secondaires sur les dérivés chlorés correspondants, selon la réaction classique de QUELET, méthode rapide et simple d'exécution, qui nous a donné d'excellents résultats (79).



Les dérivés nitrés constituent une très importante catégorie de composés azotés. Le groupement nitro($-\text{NO}_2$), comme l'anion carboxylate, est mieux représenté en le considérant comme un hybride de résonance entre deux structures équivalentes



La structure hybride possède une charge unitaire positive sur l'azote et une demie charge négative sur chacun des oxygènes.

La réaction la plus utilisée en synthèse sur les groupements nitro est la réduction. En fait, les amines aromatiques sont normalement préparées par nitration, suivie d'une réduction. On peut aussi les obtenir par halogénéation, ce qui nécessite l'emploi d'amidures ou d'ammoniac, et de températures élevées, qui entraînent souvent des transpositions (73 c) ; aussi, la séquence nitration-réduction est généralement préférée. L'amination directe des composés aromatiques, en général, n'est pas réalisable.

En dépit de la complexité de la réaction, les dérivés nitrés aromatiques produisent facilement des amines, en milieu acide. Les agents réducteurs les plus utilisés au laboratoire sont l'étain, le chlorure stanneux et l'acide chlorhydrique. De très bons résultats sont aussi obtenus avec le fer, le zinc et l'acide acétique, le fer et l'acide chlorhydrique, le sulfure d'ammonium en excès et à chaud, etc...

PARTIE EXPERIMENTALE

Le diamino-4,4' phénylthiobenzène est obtenu par réduction du dinitro-4,4' phénylthiobenzène ou de la (nitro-4' phénylthio)-4 benzamine.

REDUCTION DU DINITRO - 4,4' PHENYLTHIOBENZENE EN DIAMINO - 4,4' PHENYLTHIOBENZENE 19

Dans un ballon à cinq tubulures muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'un agitateur et d'une ampoule à poudre, 11 g (0,04 mole) de dinitro-4,4' phénylthiobenzène dissous à chaud dans 100 ml d'acide acétique et 30 ml d'eau, sont réduits par 18 g de fer en poudre, ajoutés en 40 minutes à 70° C.

On maintient encore 15 minutes la température après l'addition. On filtre à chaud et fait précipiter l'amine sur de la glace. On filtre, on essore et on sèche sous pression réduite.

Pds 8 g Rdt 92,5 %
Cristaux blancs, fonçant à l'air
F 109 (alcool à 50 %).

REDUCTION DE LA (NITRO - 4' PHENYLTHIO) - 4 BENZAMINE EN DIAMINO - 4,4' PHENYLTHIOBENZENE 19

a) Méthode de RAIZISS (71)

A une suspension bouillante de 20 g de (nitro-4' phénylthio)-4 benzamine 14 dans 53 ml d'acide chlorhydrique concentré et 50 ml d'eau, sont ajoutés 18 g d'étain en grenailles.

Lorsque la réaction se termine, on parfait par 4 ml d'acide chlorhydrique et 2,2 g d'étain. Après 10 minutes d'ébullition, 0,2 g de noir "DARCO" sont ajoutés et la solution bouillante est filtrée, après 10 minutes d'ébullition.

Le filtrat refroidit est alcalinisé par de la soude à 40 %. Le précipité gris est filtré, lavé à l'eau et séché.

Le produit est dissout dans 120 ml d'alcool bouillant et 0,5 g de noir sont ajoutés. Après un reflux de 30 minutes, on filtre et fait précipiter la diamine par un litre d'eau glacée. On obtient un précipité blanc floconneux, qui est filtré et séché sous pression réduite.

Pds 14 g Rdt 80 %

Cristaux blancs F 109°

(Lit. analyse calculée pour $C_{12} H_{12} N_2 S$)

N % 12,96 S % 14,81

trouvé :

N % 12,93 S % 14,62

b) Méthode de SATAKE (80)

Dans un ballon à cinq tubulures muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'un agitateur et d'une ampoule à poudre, 10 g de (nitro-4' phénylthio)-4 benzamine 14 sont dissous dans 60 ml d'acide acétique et 15 ml d'eau.

A 70°, on ajoute en vingt minutes par l'ampoule à poudre 8,5 g de fer.

On filtre à chaud et l'on précipite par un mélange de 3 g de soude dissous dans l'eau et 100 g de glace. On filtre le précipité que l'on sèche sous pression réduite

Pds 8,1 g Rdt 90 %

structure confirmée par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

Halochromie sulfurique : beige foncée.

DICHLORACETAMIDO

Pds 3,6 g F 227° (alcool)

Paillettes argentées

Analyse calculée pour $C_{16} H_{17} Cl_2 N_2 O_2 S$

Cl % 19,20

trouvé 19,16 - 19,35

structure confirmée par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

DERIVES N - (AMINO-ACETYLES) (79)

On chauffe au bain marie 15 minutes une solution de 0,01 mole de dérivé chloré dans un excès d'amine secondaire. Le mélange est ensuite versé dans 150 ml d'eau, laissé une nuit en chambre froide. L'amine cristallise. Elle est filtrée, essorée.

/(PIPERIDINOACETYL) - AMINO - 4' PHENYLTHIO/ - 4 NITROBENZENE22 a

Pds 3,71 g RDT quantitatif

Aiguilles jaune d'or, brillantes F 115° (alcool à 70 %)

Analyse calculée pour $C_{19} H_{21} N_3 O_3 S$

C % 61,43

H % 5,70

N % 11,31

trouvé :

C % 61,32

H % 5,63

N % 11,29

61,33

5,79

11,39

Halochromie sulfurique : ôcre

/(MORPHOLINO - ACETYL) - AMINO - 4' PHENYLTHIO/ - 4 NITROBENZENE22 b

Pds 3,73 g Rdt quantitatif

Paillettes beiges, brillantes F 118° (alcool à 60 %)

Analyse calculée pour $C_{18} H_{19} N_3 O_4 S$

C % 57,90	H % 5,12	O % 17,14
-----------	----------	-----------

trouvé :

C % 57,98	H % 4,90	O % 17,04
-----------	----------	-----------

57,92	5,21	17,21
-------	------	-------

Halochromie sulfurique : terre de sienne.

(DIPIPERIDINOACETYL)-AMINO - 4,4' PHENYLTHIOBENZENE 23 a

Pds 4,6 g Rdt quantitatif

Aiguilles beiges brillantes F 152° (alcool à 60 %)

Analyse calculée pour $C_{26} H_{34} N_4 O_2 S$

C % 66,93	H % 7,33	N % 12,09
-----------	----------	-----------

trouvé :

C % 67,03	H % 7,40	N % 12,09
-----------	----------	-----------

66,85	7,51	12,09
-------	------	-------

Halochromie sulfurique : beige.

(DIMORPHOLINO ACETYL) - AMINO - 4,4' PHENYLTHIOBENZENE 23 b

Pds 4,63 g Rdt 98,5 %

Paillettes blanches F 154° (alcool à 50 %)

Analyse calculée pour $C_{24} H_{30} N_4 O_4 S$

CHAPITRE IV

Dans ce chapitre, nous avons rassemblé :

- Les essais de réactivité de notre matière première :

Le chlorure de (nitro-4' phénylthio)-4 benzyle 3

- La réaction de cyclisation caractéristique des amines primaires (KNOOR - PAAL) :

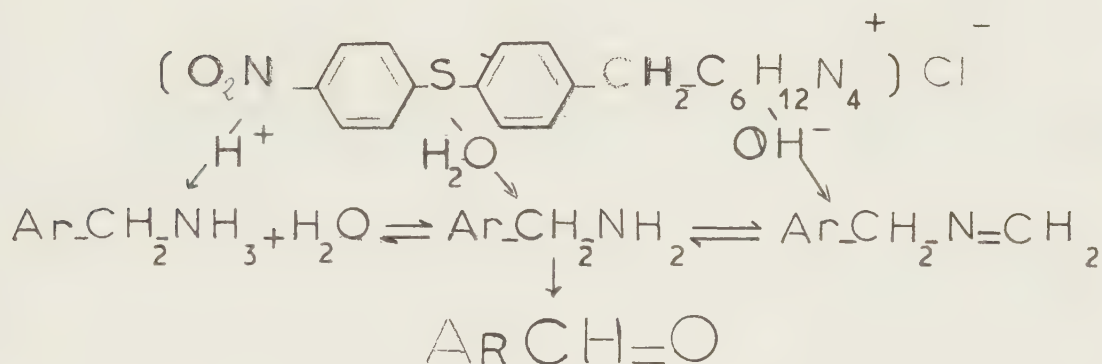
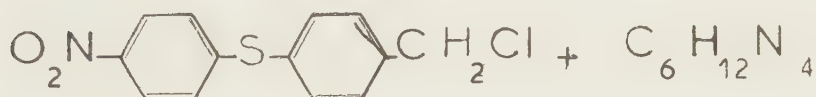
Formation d'un pyrrole trisubstitué -1,2,5.

1) La préparation de l'aldéhyde 25 par la réaction de SOMMELET (82) permet à partir de dérivé chlorométhylé, l'obtention de l'aldéhyde en trois stades (83).

A - Formation du sel d'hexaminium 24 (avec l'hexaméthylène tétramine).

B - Hydrolyse de ce sel en amine et dérivé méthylénique

C - Formation de l'aldéhyde ($3 > \text{pH} > 6,5$)

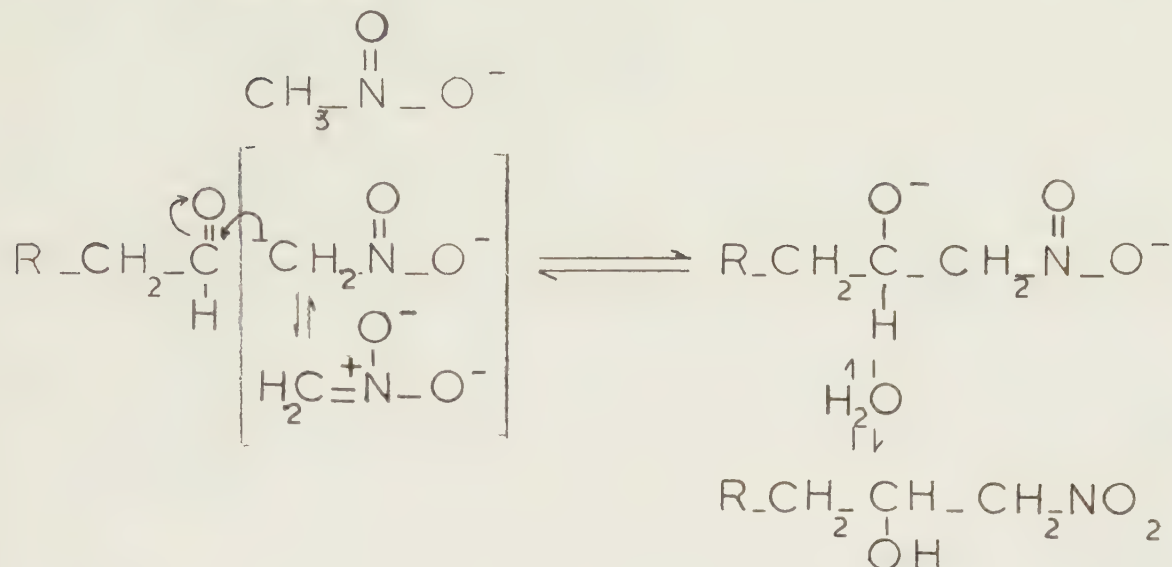


2) Préparation du nitrostyrène 26.

L'addition, catalysée par les bases de composés nitrés aliphatiques des groupements carbonyle, est intéressante.

Dans ce cas, l'aldéhyde peut former un carbanion et l'aldolisation pourrait être une réaction compétitive, mais le carbanion dérivé du composé nitré tend à être le plus stable (à cause de la plus grande délocalisation de sa charge), donc à se former plus rapidement, ce qui explique la prédominance

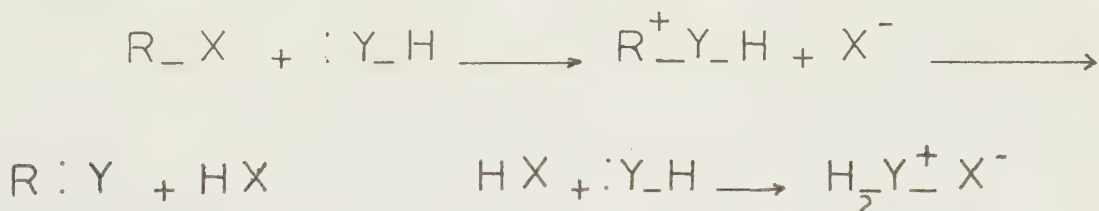
de la réaction ci après. L'élimination d'eau, à partir du dernier composé hydroxylé, nécessite généralement une hydrolyse acide



3) La réactivité du chlorure de (nitro-4' phénylthio)-4 benzyle
3 avec les amines secondaires est très vive.

A froid, une forte réaction exothermique se produit et il suffit d'un léger chauffage pour parfaire la réaction.

Nous avons essayé l'action de la pipéridine et de la morpholine en excès, selon le schéma :



Pour éliminer l'hydracide formé, l'amine est employée en excès. Sous la forme de chlorhydrate, l'acide est entraîné, par dissolution dans l'eau.

4) Préparation des pyrroles, trisubstitués en position 1-2 et 5

Nous grouperons également dans ce chapitre les manipulations intermédiaires, pour certains dérivés, notamment la préparation de l'amine primaire.

Bien que le noyau pyrrole soit présent dans de nombreux composés naturels, ses dérivés synthétiques n'occupent qu'une place modeste en thérapeutique. On a bien signalé en effet les propriétés hypnotiques de l'isobutyryl - 2 - pyrrole (84) et l'action relaxante musculaire du propionyl - 3 pyrrole (85), mais ces constatations ne semblent pas avoir été suivies d'applications thérapeutiques.

BUU-HOI et ses collaborateurs ont récemment recherché les propriétés pharmacodynamiques de pyrroles N - alkylés ou arylés. Ils ont décrit des propriétés anesthésiques locales (86). Nous avons réalisé la synthèse de dérivés trisubstitués en position -1,2 et 5 du pyrrole, en recherchant surtout leurs effets toxicologiques.

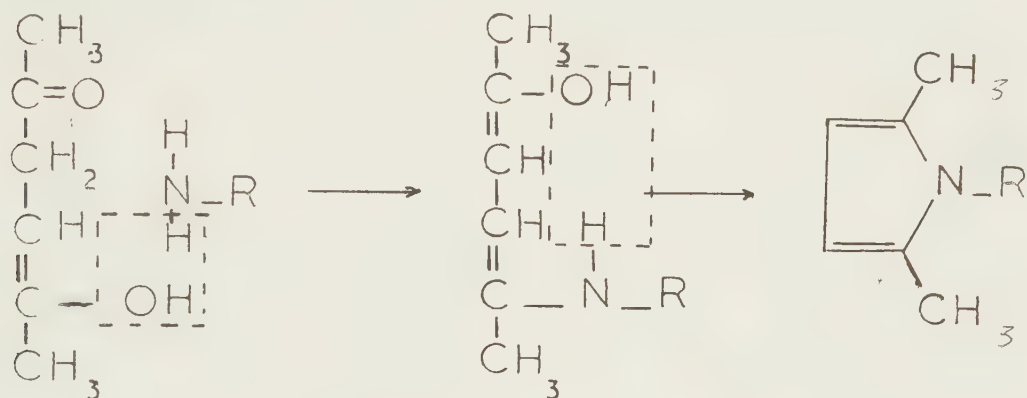
La réaction dite de KNOOR et PAAL, consiste à condenser une amine primaire avec une α -dicétone dans des proportions équimoléculaires, avec élimination d'eau et formation d'un pyrrole trisubstitué -1,2,5 (87).

Cette réaction particulièrement simple a été fréquemment utilisée au cours de ces dernières années pour la préparation de pyrroles polysubstitués, doués de propriétés pharmacologiques ou chimiques intéressantes (88).

Citons en particulier la condensation de la phénylacétone avec l'orthoaminophénol en un N-hydroxyphénylpyrrole dont l'éther β -diéthyl aminoéthylique possède une activité spasmolytique, in vitro, plusieurs dizaines de fois supérieure à celle de la papavérine (89).

D'un point de vue purement chimique, la réaction de KNORR et PAAL permet d'obtenir des composés qui présentent dans leur molécule le noyau pyrrole relié à différents radicaux, faisant de ces corps d'excellents objets pour l'étude des réactivités comparées.

Dans ce travail, nous examinerons la condensation de l'acétonylacétone avec nos dérivés aminés, résultant de nos études précédentes



La réaction s'effectue en chauffant un temps variable un mélange de 0,01 mole d'amine et 0,01 mole d'acétonylacétone.

Le produit de la réaction après élimination de l'eau formée et de l'acétonylacétone en excès, est distillé sous pression réduite, ou recristallisé directement.

PARTIE EXPERIMENTALE

(NITRO - 4' PHENYLTHIO) - 4 BENZALDEHYDE 25

Dans un tricol de 250 ml, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on traite 4,2 g (0,015 mole) de chlorure de(nitro-4' phénylthio)-4 benzyle 3, dissous dans 50 ml de chloroforme anhydre par 3,15 g (0,0175 mole) d'hexaméthylène tétramine dissous dans 150 ml de chloroforme anhydre chaud.

Un précipité ne tarde pas à se former. On chauffe une heure pour parfaire la réaction. On laisse refroidir en glacière. On filtre le sel d'hexaminium 24. On sèche sous pression réduite. On obtient 6 g (Rdt 95 %) d'une poudre jaune F 166° que l'on traite dans le même appareil par 200 ml d'acide acétique à l'ébullition. On amène à pH 3 par de l'acide chlorhydrique à 50 %.

On maintient de reflux 10 minutes et l'on refroidit. On précipite le mélange par 250 ml d'eau, et l'on extrait rapidement à l'éther. On lave à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium. Après distillation du solvant, on obtient 2,82 g de cristaux jaunes brillants. Rdt 75 % F 128° (alcool).

Analyse calculée pour $C_{13}H_9NO_3S$

C % 60,25	H % 3,49	O % 18,50
trouvé :		
C % 60,17	H % 3,71	O % 18,53
60,07	3,82	18,43

Halochromie sulfurique : rouge orangée.

/((PIPERIDINO) - METHYL - 4' PHENYLTHIO/ - 4 NITROBENZENE 27

Dans un Erlenmayer de 50 ml muni d'un réfrigérant à air, on traite 28 g (0,01 mole) de chlorure de (nitro-4' phénylthio) -4 benzyle 3 par 20 ml de pipéridine pure anhydre. On tiédit 5 minutes pour parfaire la réaction. On précipite l'amine tertiaire par 200 g de glace et l'on abandonne une nuit au repos.

On filtre l'amine. Pds 3,20 g Rdt 98 %
Cristaux jaunes, très clairs. F 62° (alcool).

Analyse calculée pour $C_{18} H_{20} N_2 O_2 S$

C % 65,83	H % 6,14	N % 8,52
trouvé :		
C % 65,81	H % 6,10	N % 8,47
65,83	6,40	8,49

Halochromie sulfurique : rouge sang.

/((MORPHOLINO) - METHYL - 4' PHENYLTHIO/ - 4 NITROBENZENE 28

Même technique avec la morpholine.

Paillettes jaunes, brillantes,
F 85° (alcool) Pds 3,25 g Rdt 98 %

Analyse calculée pour $C_{17} H_{18} N_2 O_3 S$

C % 61,80	H % 5,49	O % 14,52
trouvé :		
C % 61,86	H % 5,54	O % 14,45
61,81	5,55	14,53

Halochromie sulfurique : rouge sang.

AMINO - 4 PHENYLTHIOBENZENE (20)

Dans un tricol de 500 ml, muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant ascendant, on place 10 g de nitro-4 phénylthiobenzène 2 dissous dans 150 ml d'alcool absolu chaud, on ajoute 30 g d'étain en poudre, puis en 40 minutes et en refroidissant si nécessaire, 125 ml d'acide chlorhydrique concentré.

On porte une heure au reflux et l'on filtre la solution chaude. On précipite l'amine par 200 g de soude et 50 g de glace. On filtre le précipité, qu'on lave à l'eau et sèche sous pression réduite. Pds 8,25 g Rdt 92 %

Cristaux blancs, fonçant rapidement à l'air F 94° (alcool à 50 %).

Halochromie sulfurique : bleu verte.

DIMETHYL - 2,5 PYRROLE - 1 PHENYLTHIO - 4 BENZENE -(18)-

Une heure d'ébullition - E₁₅ 220-2°

Pds 2,5 g Rdt 92,5 %

/Lit. 84 %/ - Paillettes incolores F 87° (alcool à 70 %)

Analyse calculée pour C₁₈ H₁₇ N S

C % 77,42	H % 6,09	N % 5,07	S % 11,47
-----------	----------	----------	-----------

trouvé :

C % 77,44	H % 5,95	N % 5,15	S % 11,36
-----------	----------	----------	-----------

structure confirmée par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire. Halochromie sulfurique : gris-jaune très pâle.

(NITRO - 4' PHENYLTHIO - 4 PHENYL) - 1 DIMETHYL - 2,5 PYRROLE

Une heure d'ébullition

E₁ 240° Pds 3 g Rdt 95 %

Cristaux beiges F 134 (alcool)

Analyse calculée pour C₁₈ H₁₆ N₂ O₂S

C % 66,64	H % 4,97	N % 8,63	S % 9,88
-----------	----------	----------	----------

trouvé :

C % 66,78	H % 4,94	N % 8,60	S % 10,00
-----------	----------	----------	-----------

structure confirmée par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire. Halochromie sulfurique : rouge-orangée

(DIMETHYL - 2,5 PYRROLE - 1 PHENYLTHIO) - 4 BENZONITRILE

Ebullition une heure Pds 3 g Rdt quantitatif

Cristaux blancs F 115° (alcool à 50 %)

Analyse calculée pour C₁₉ H₁₆ N₂S

C % 74,94	H % 5,30	N % 9,17
-----------	----------	----------

trouvé :

C % 74,84	H % 5,28	N % 9,18
-----------	----------	----------

74,92	5,32	9,19
-------	------	------

structure confirmée par les spectroscopies infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire.

Halochromie sulfurique : beige.

(AMINO - 4' PHENYLTHIO - 4 PHENYL) - 1 DIMETHYL - 2,5 PYRROLE 31

Une demie heure d'ébullition - Pds 2,9 g

Rdt quantitatif - cristaux blancs - F 153° (alcool à 60 %).

Analyse calculée pour $C_{18}H_{18}N_2S$

C % 73,44	H % 6,16	N % 9,51
-----------	----------	----------

trouvé :

C % 73,25	H % 6,18	N % 9,48
73,37	6,22	9,57

structure confirmée par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

Halochromie sulfurique : beige claire.

BIS (DIMETHYL - 2,5) PYRROLE - 4,4' - PHENYLTHIOBENZENE 32

Ebullition 3 heures - Pds 3,7 g Rdt quantitatif

Cristaux beiges F 159° (alcool)

Analyse calculée pour $C_{24}H_{24}N_2S$

C % 77,40	N % 7,52	H % 6,49
-----------	----------	----------

trouvé :

C % 77,31	N % 7,37	H % 6,43
77,33	7,38	6,45

structure confirmée par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

DEUXIEME PARTIE

NOTE

- Les halochromies sulfuriques sont faites avec de l'acide sulfurique RP d 1,83 pour analyses.
- Les points de fusion sont effectués au bloc Maquenne sans corrections.
- Les points d'ébullition des produits distillés ont été pris sur un thermomètre de précision (+ 50 ; + 350° C) recuit.
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un appareil Varea A 60.

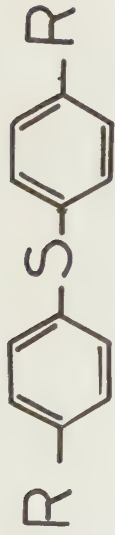
La manipulation à chaud a été effectuée dans la sonde chauffante (insert) dont est muni cet appareil.

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétra-méthyl-silane.

- Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER Infracord 337.

Les fréquences sont indiquées en cm^{-1}

- Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil THOMSON T S N 218.



R=R	SOLVANT	Déplacement Chimique	SIGNAL	Remarques
H	CCl ₄	7.55 7.15 7.32	MULTIPLÉ	centré à 7.32 p.p.m.
NH ₂ -C(=O)-CH ₂ -Cl	DMSO deutéré	7.75 7.40 4.21 3.25	deux fois deux pics singulet singulet	système A ₂ X ₂ protons aromatiques (8) 4 protons des -CH ₂ - 2 protons des -NH- Ce signal disparaît par add. de D ₂ O

I - Etudes de résonance magnétique nucléaire de quelques composés dérivés du phénylthiobenzène.

La résonance magnétique nucléaire est une branche de la spectroscopie dans laquelle l'énergie est fournie par un circuit de radio-fréquences à un système de noyaux, placé dans un champ magnétique uniforme (90).

Les spectres présentés, ont une partie aromatique de type A_2X_2 ou $AA'XX'$, caractéristique d'une disubstitution para (dans la série nous concernant).

Il est bon d'explicitier pourquoi les disubstitutions para sur les deux cycles benzéniques, conduisent à des spectres du type de ceux que l'on a observé.

On rappelle que dans la notation conventionnelle, les systèmes du type A - X, définissent le couplage de protons, possédant des déplacements chimiques très différents (91 a) tels que

$$\frac{|\delta_2 - \delta_1|}{J} > 10 \quad (92)$$

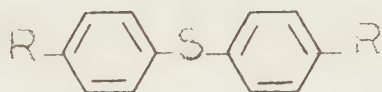
Le couplage A_2X_2 fera donc intervenir l'interaction de deux protons possédant un déplacement chimique identique, avec deux autres protons de même déplacement chimique ; le déplacement chimique de ces deux derniers protons, étant très différent de celui du premier type.

Nous rappelons aussi que le déplacement chimique d'un proton par rapport au tétraméthylsilane est fonction, en partie, de l'environnement chimique (91 b).

Plusieurs types de molécules sont à étudier :

Les principaux sont :

a) Molécules symétriques, par rapport au pont soufre :

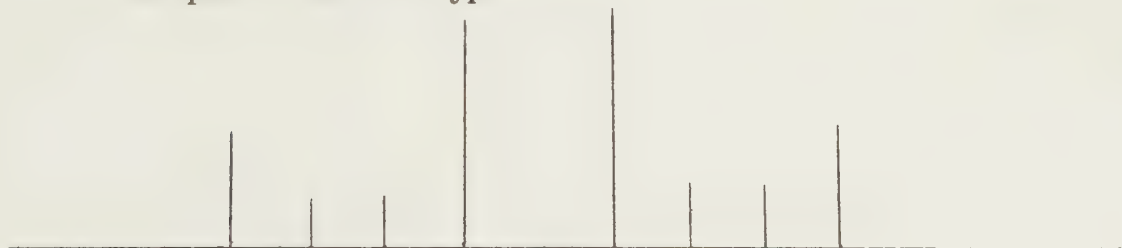


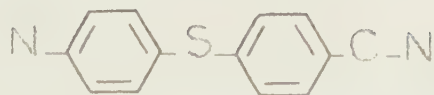
Nous observons, dans le spectre aromatique de ces composés, un système de type A_2X_2 . Les protons substitués en α du soufre constituant le type A et les protons substitués en α des substituants constituant le type X.

Nous sommes en présence d'un seul système A_2X_2 dans ce type de spectre aromatique.

Nous obtenons bien des spectres symétriques, ce que laissait entendre la configuration générale de ces molécules.

Le spectre est du type :



b) Molécules du type :

Dans cette série, les quatre protons situés en α du soufre semblent apparaître sous la forme d'un multiplet.

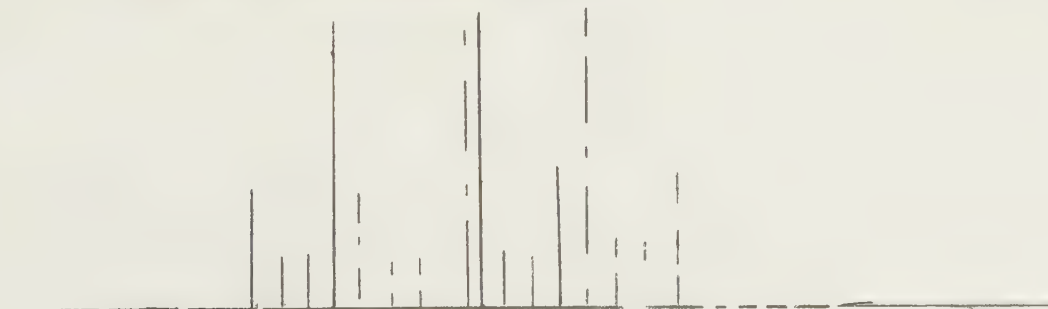
L'étude plus approfondie de ces spectres, a montré qu'il n'en est rien.

L'influence du groupement nitré, attracteur d'électrons, "déblinde" les protons situés en α de ce substituant (93).

Les groupes - C - N insaturés aromatiques sont aussi attracteurs d'électrons mais d'un effet moindre au groupement nitro.

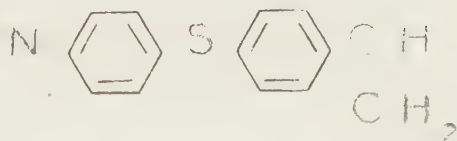
On observe donc que le spectre est composé de deux systèmes A_2X_2 , entremêlés ($AA' XX'$), les deux protons situés en position α' du soufre (côté C - N) possédant un déplacement chimique suffisamment différent pour donner des signaux distincts.

Le spectre est alors du type :



Ainsi, observé succinctement, les quatre protons situés en α du soufre, semblent apparaître sous la forme d'un multiplet central.

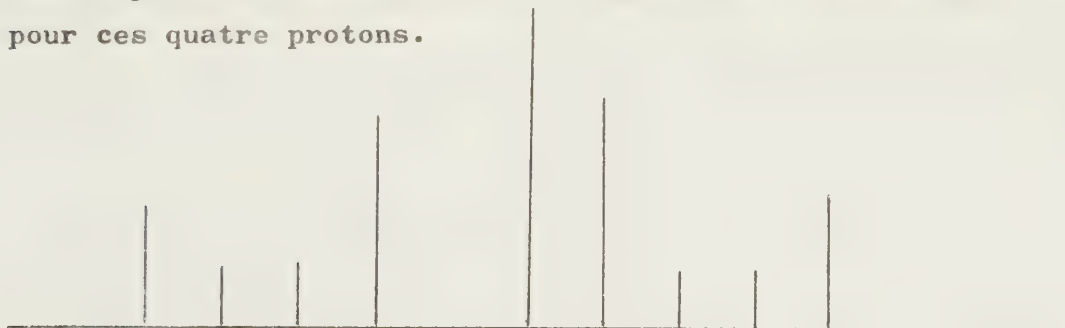
c) Molécules du type :



Nous avons de nouveau un spectre aromatique présentant un système AA' XX' : cependant, dans certains types de ces molécules, les quatre protons situés en position α du soufre, donnent un seul signal en résonance magnétique nucléaire.

La disparition du nuage électronique dû à la liaison insaturée C - N, éliminerait donc le déséquilibre qui apparaissait dans la façon dont résonnaient les protons situés en position méta de ce substituant ; et ceux situés en position méta de l'azote aromatique.

Ceux-ci sont de nouveau très semblables vis à vis de leur déplacement chimique, d'où l'apparition d'un seul pic, pour ces quatre protons.



CONCLUSIONS

Nous avons vu que tous les spectres présentant un système A_2X_2 ou $AA'XX'$ étaient dûs (dans cette série), à une disubstitution para.

Ce système est caractéristique car on distingue sur ce croquis :



des couplages de protons en position ortho et en position méta des cycles substitués.

couplages ortho $J = 8,5$ à 9 Hz

couplages méta $J' = 2$ à $2,5$ Hz

Les couplages para ne sont pas discernables car :

couplages para $J'' = 0,3$ Hz

Ces couplages ortho ne concernent que des protons de types différents (A - X).

Les couplages méta ne concernant que des protons de types identiques (A - A).

La présence d'un groupement nitro substitué sur un cycle aromatique déplace les protons situés en α de ce substituant, vers les champs faibles ("déblindage").

La résonance, et donc, le déplacement chimique des protons situés en α du soufre, est fonction de la substitution en position méta de ces protons.

Nous avons noté enfin, que dans le cas d'une molécule totalement symétrique du type R - S - R, le spectre présent était caractéristique d'un type A_2X_2 pur.

II - ETUDE INFRA-ROUGE

Amino-acides

Les amino-acides étudiés présentent tous :

- une bande de moyenne intensité, située à 3500-3300, due à la vibration de valence des amines primaires.

- une bande de moyenne intensité due à la valence $^+NH_3/3100 - 3000\text{ cm}^{-1}$ (94 a).

- une bande de faible intensité due à la déformation de $^+NH_3$ ($1610 - 1590\text{ cm}^{-1}$: bande amino-acide I)/

- une bande de forte intensité due à la déformation de $^+NH_3$ ($1520 - 1490\text{ cm}^{-1}$: bande amino-acide II).

- une bande de très forte intensité due à la valence C=O dans les α amino-acides : carboxyle ionisé (1760 - 1700 cm^{-1}).

- une bande de forte intensité : vibration C=O (1230 - 1200 cm^{-1}).

- une bande très large, de moyenne intensité, due à la fonction acide (3100 - 2900 cm^{-1}) (95).

Amidoximes

Ces spectres confirment la structure "amino-oxime" ou "oxyde d'amide".

On peut observer :

- deux bandes très fines, de forte intensité, clairement distinctes, dues à la vibration de valence des amines primaires (94 b) correspondant aux deux modes de vibrations de ces amines (96) (3440 - 3400 cm^{-1}).

- une bande très large, de moyenne intensité, correspondant à la vibration de valence O - H (3000 - 2600 cm^{-1}) (94 c).

A la vibration de valence des groupements OH et NH associés (97).

- une bande de très forte intensité, caractéristique dans toutes les amidoximes de la vibration de valence - C = N (97) (1670 - 1650 cm^{-1}).

- une bande intense, recouvrant sans doute la bande généralement faible du noyau phényle (96) (1600 cm^{-1}). Cette bande est attribuée à la déformation du groupement NH_2 ($1620 - 1650\text{ cm}^{-1}$ dans les amides primaires) (95 b).

Quant à la fréquence 1400 cm^{-1} , elle rappelle une autre bande des amides primaires, dont l'attribution est controversée et qui serait due à la simple liaison C - N (98).

Dérivés nitrés aromatiques

Les produits étudiés présentent :

- une bande de forte intensité à $1530 - 1500\text{ cm}^{-1}$: valence NO_2 (aromatique) asymétrique (94 d).

- une forte bande à $1365-1335\text{ cm}^{-1}$ due à la valence NO_2 (aromatique) symétrique (94 d).

- deux bandes de forte intensité, dues aux vibrations C - N à $860 - 840\text{ cm}^{-1}$ et $750 - 730\text{ cm}^{-1}$ (94 d).

Amines primaires aromatiques

Nous trouvons :

- des bandes dues aux vibrations de valence N - H (deux bandes), d'intensité moyenne à $3500 - 3300\text{ cm}^{-1}$, caractéristiques des amines primaires (94 b).

- une bande de très forte intensité, due aux vibrations de déformation N - H près de 1600 cm^{-1} .

- une bande de forte intensité due aux vibrations de valence C - N à $1340 - 1250\text{ cm}^{-1}$.

Nitriles

Ces nitriles possèdent une bande caractéristique à $2260 - 2220\text{ cm}^{-1}$ (5 b).

- une bande de faible ou de moyenne intensité pour les nitriles du type $R - CH_2 - C \equiv N$

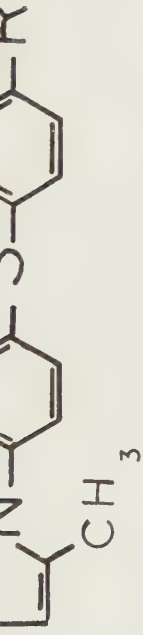
- une bande très fine, très intense, pour les nitriles aromatiques.

Pyrroles trisubstitués -1,2,5

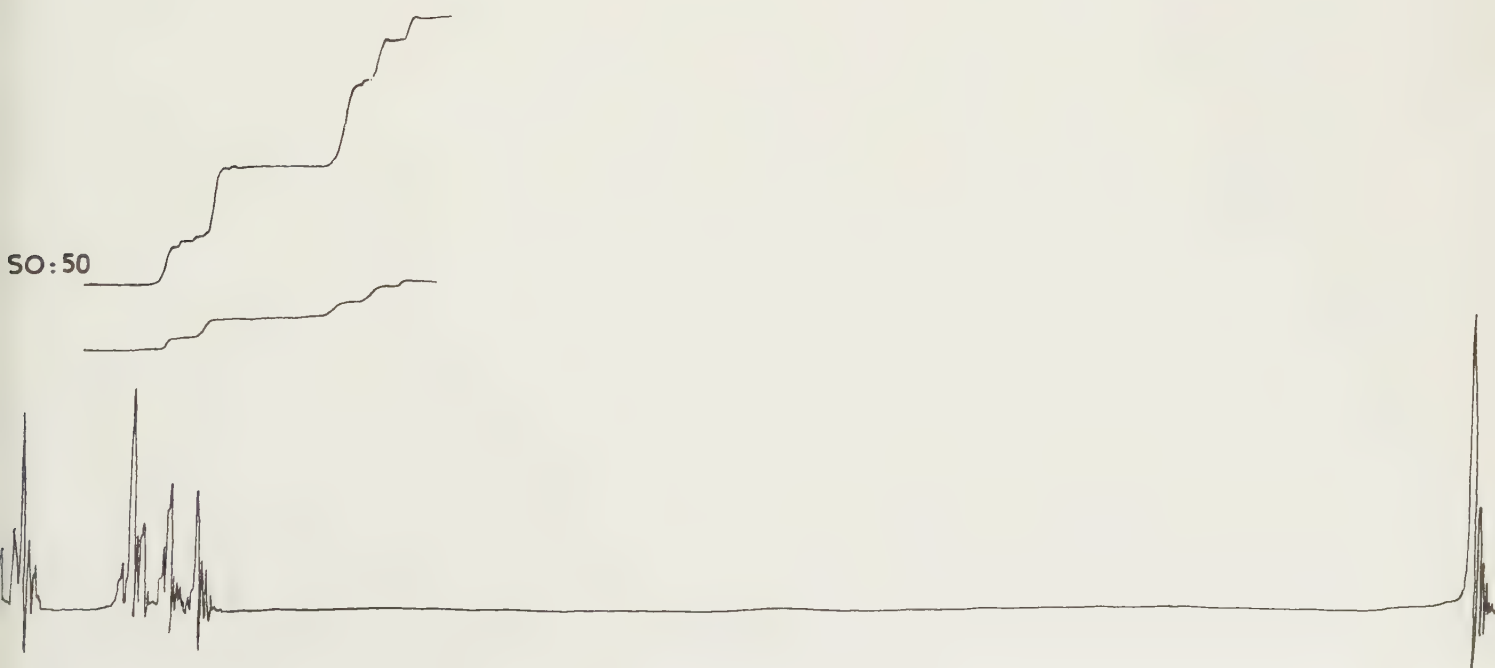
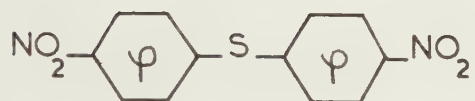
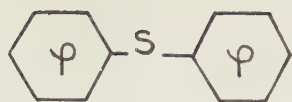
- bande de moyenne intensité due aux vibrations de valence C - H des groupements méthyles à $2990 - 2950\text{ cm}^{-1}$ (94 f).

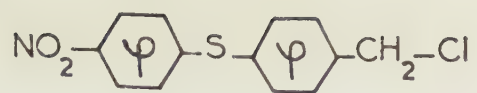
- bande de faible intensité correspondant à la valence C = C des pyrroles environ à 1540 cm^{-1} (94 e).

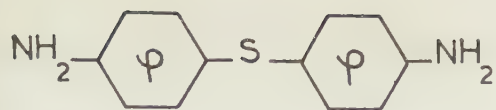
- bande de forte intensité : valence C = C des pyrroles à 1500 cm^{-1} .



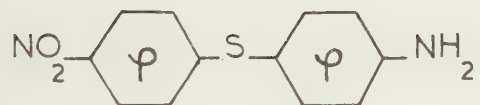
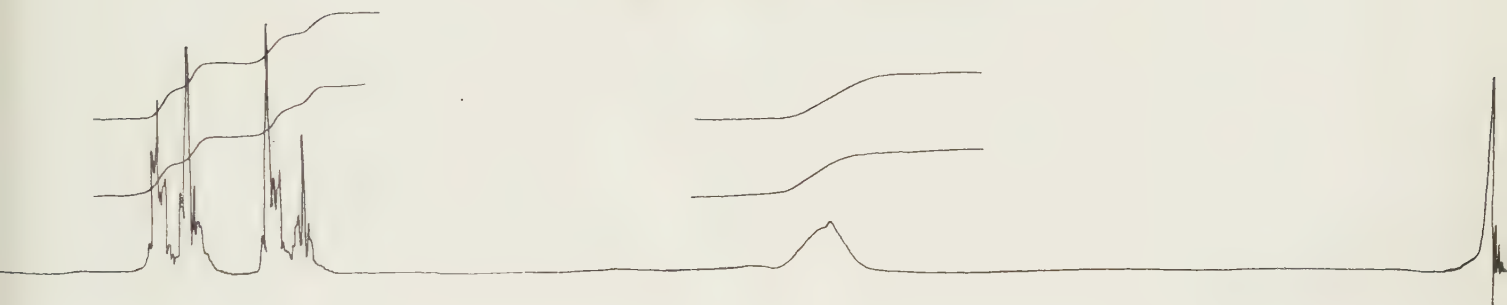
R	SOLVANT	FREQUENCE cm ⁻¹	intensité du signal	ATTRIBUTION
—C≡N	KBr	3000 – 2900	m	vibration de valence des méthyles
		2240	tr F	caractéristique de la triple liaison C≡N
CH ₂ -C≡N	KBr	2990 – 2960 et 2900 – 2870	m	Deux bandes de moyenne intensité dues aux vibrations de valence des méthyles
		2260	m	due à la fonction nitrile



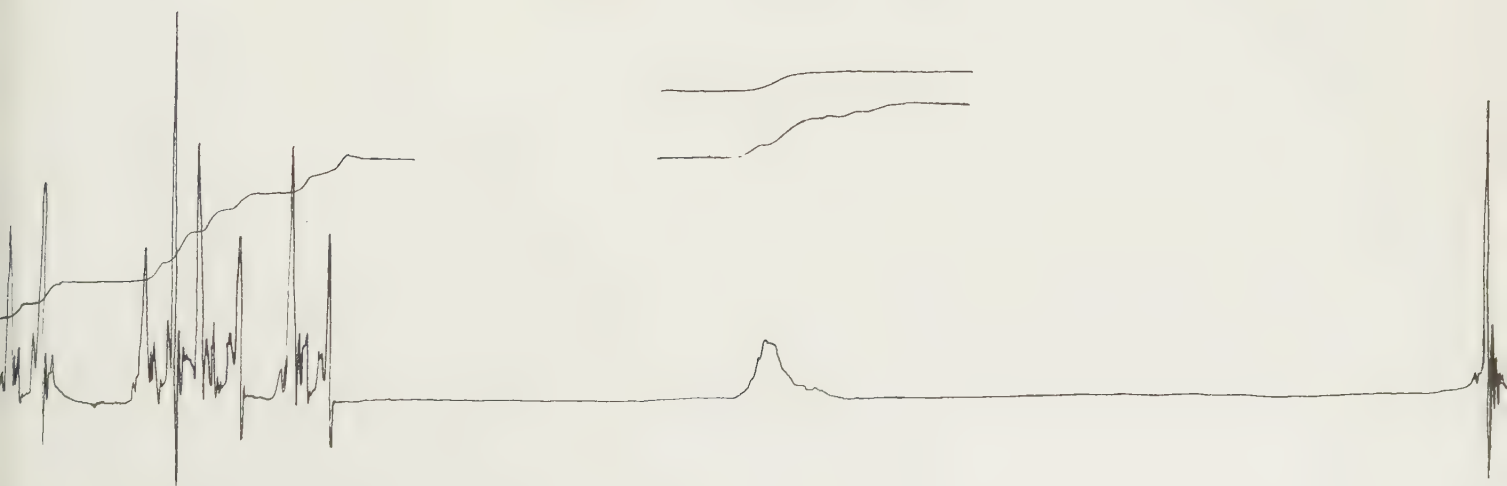


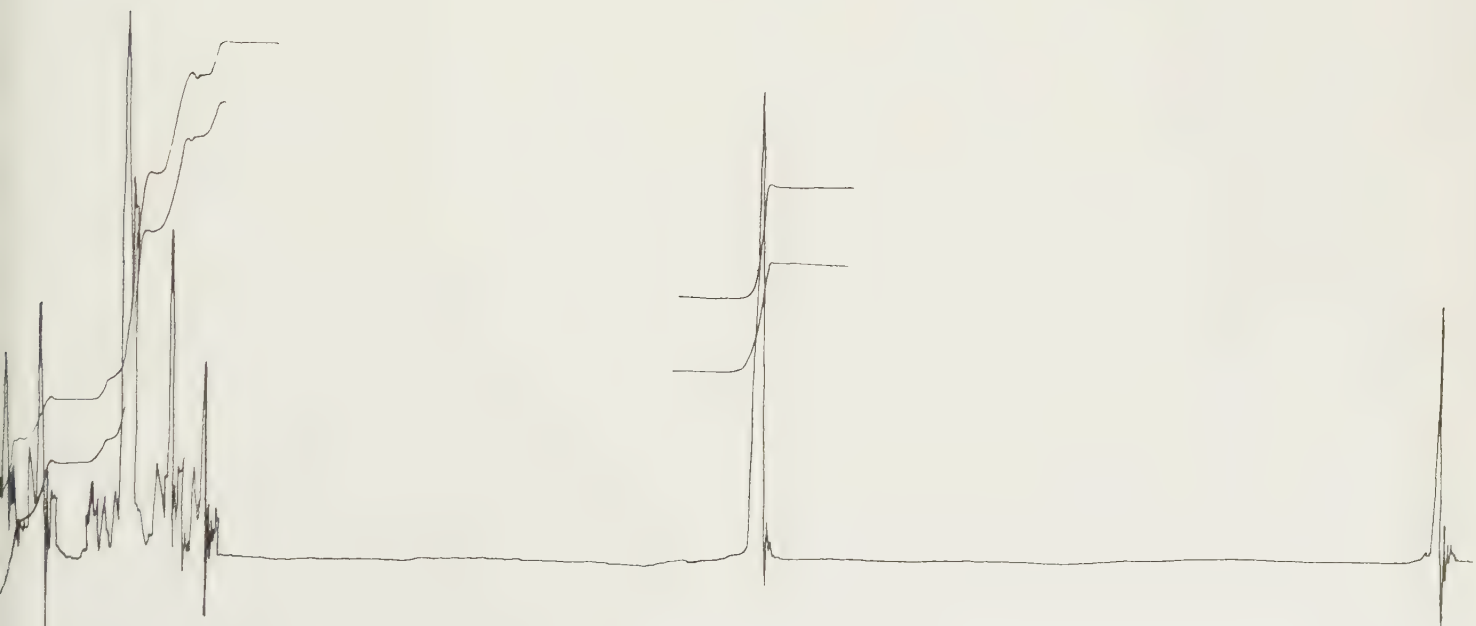
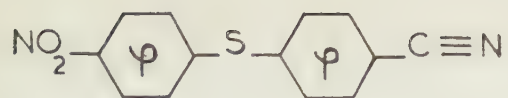


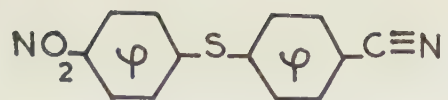
+ D₂O



+ D₂O





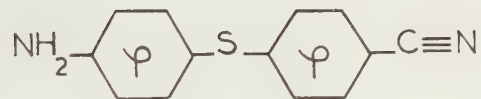
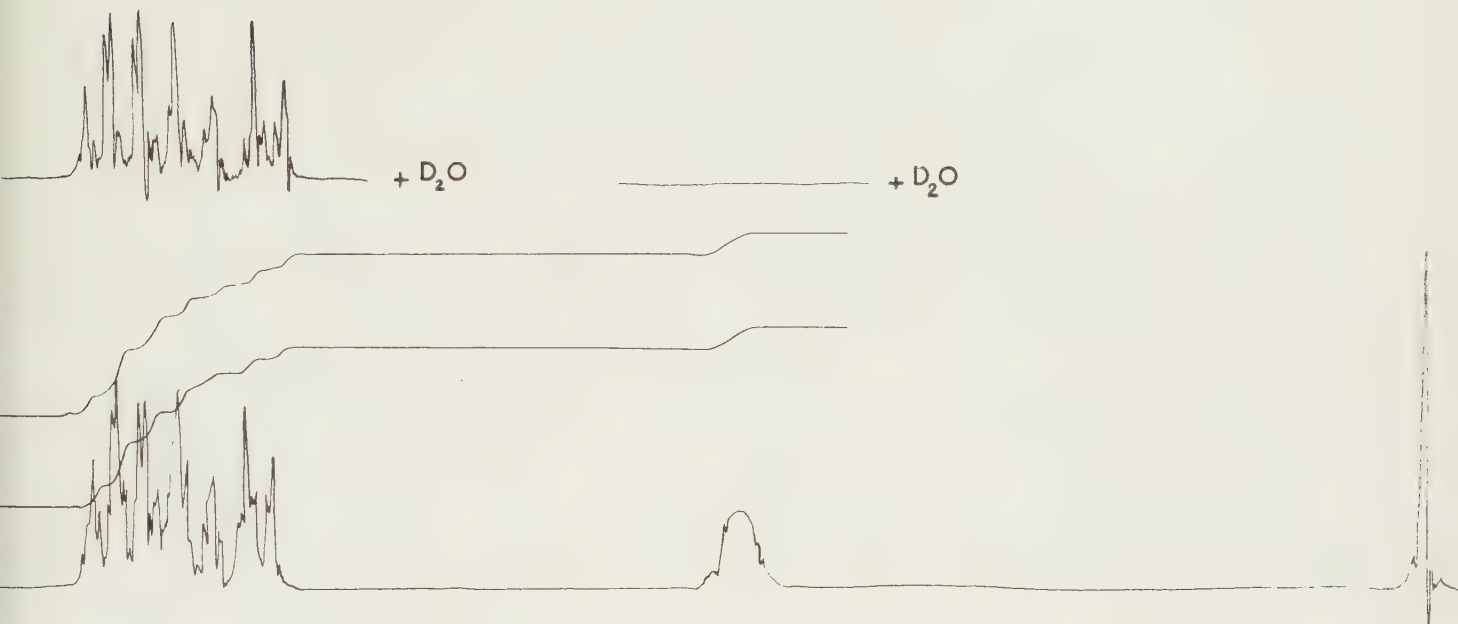
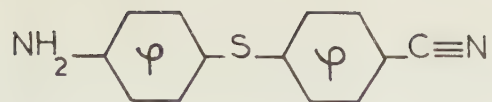


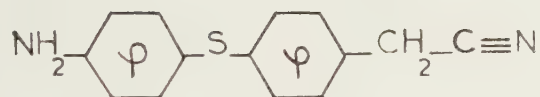
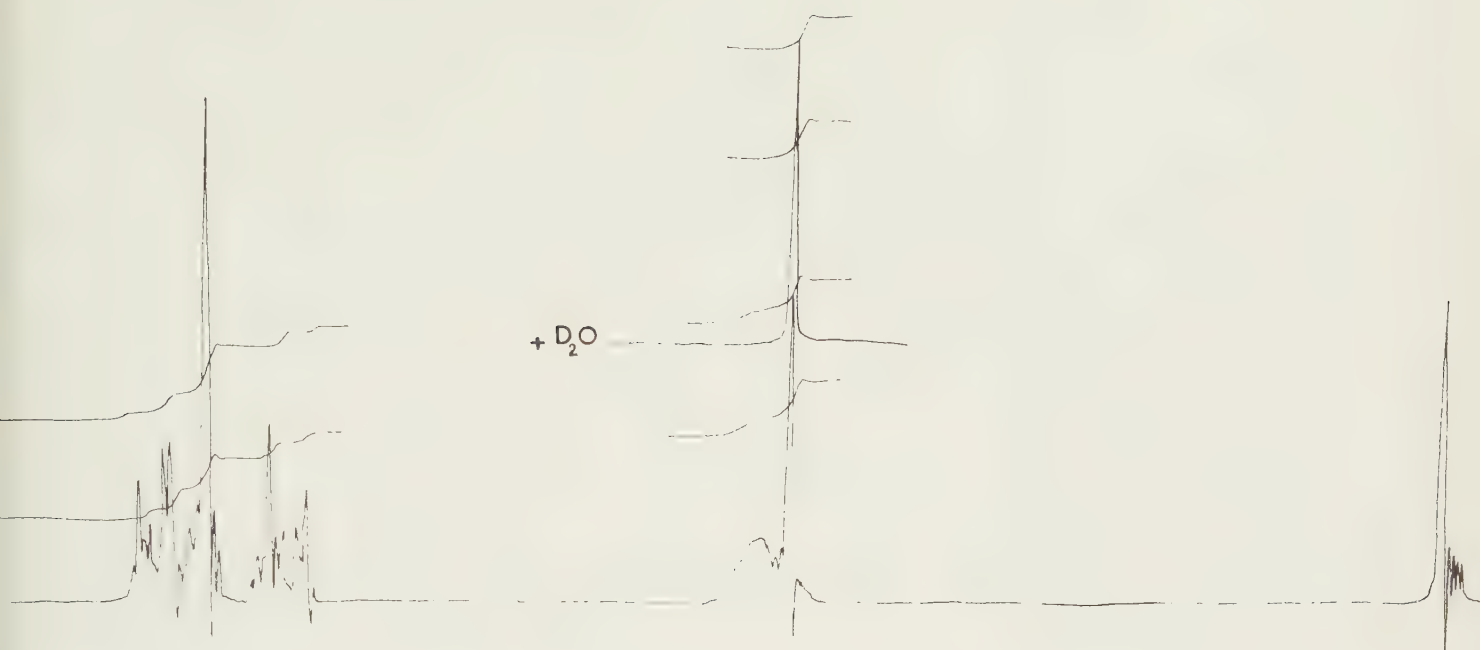
Cspectre IR



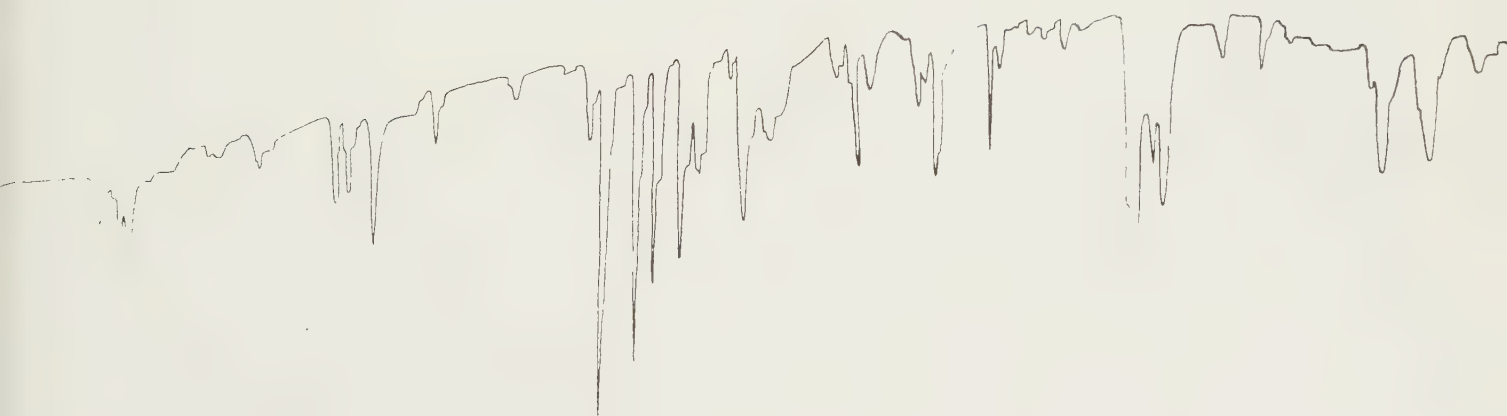
Cspectre IR

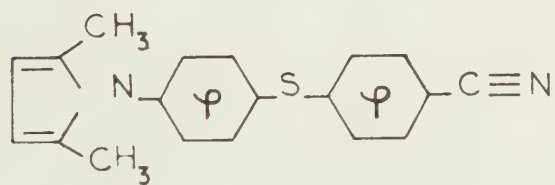
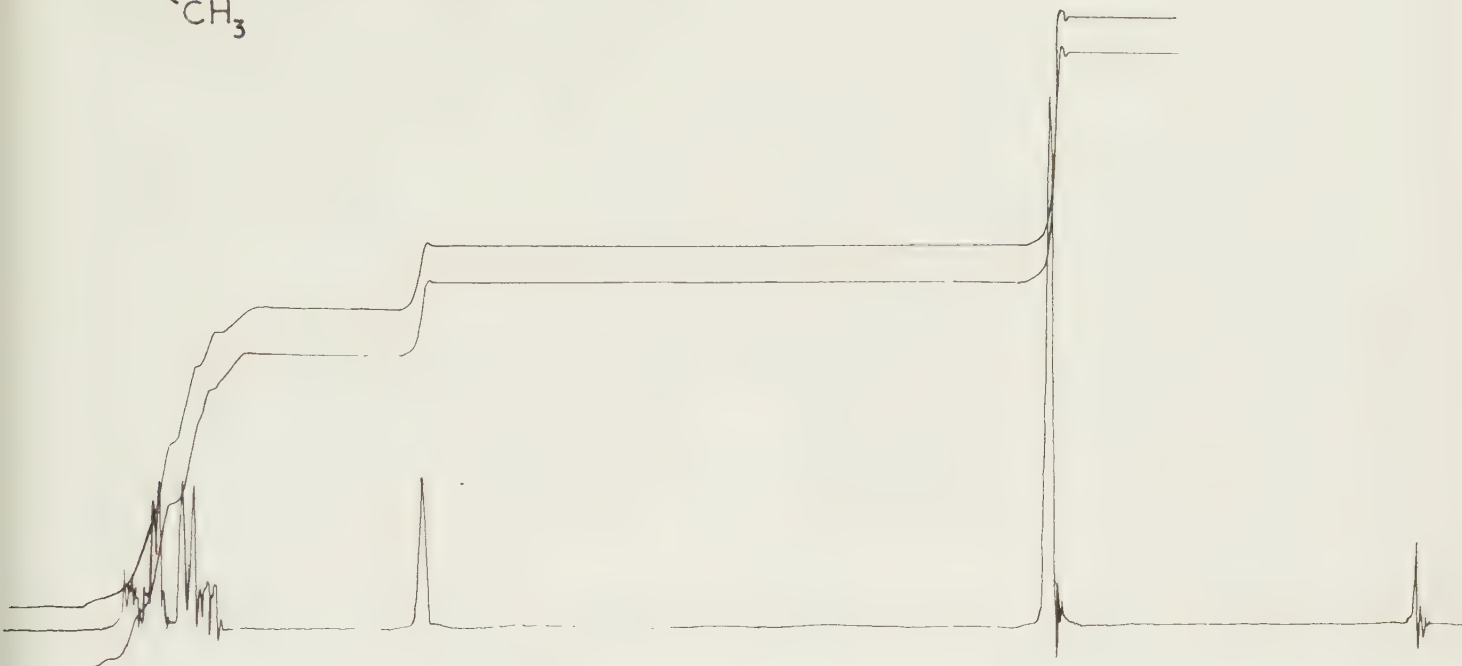
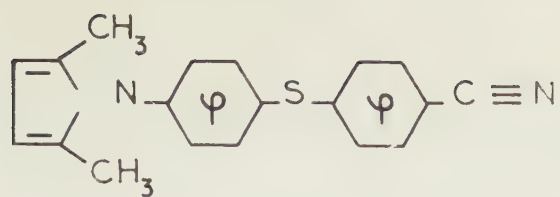




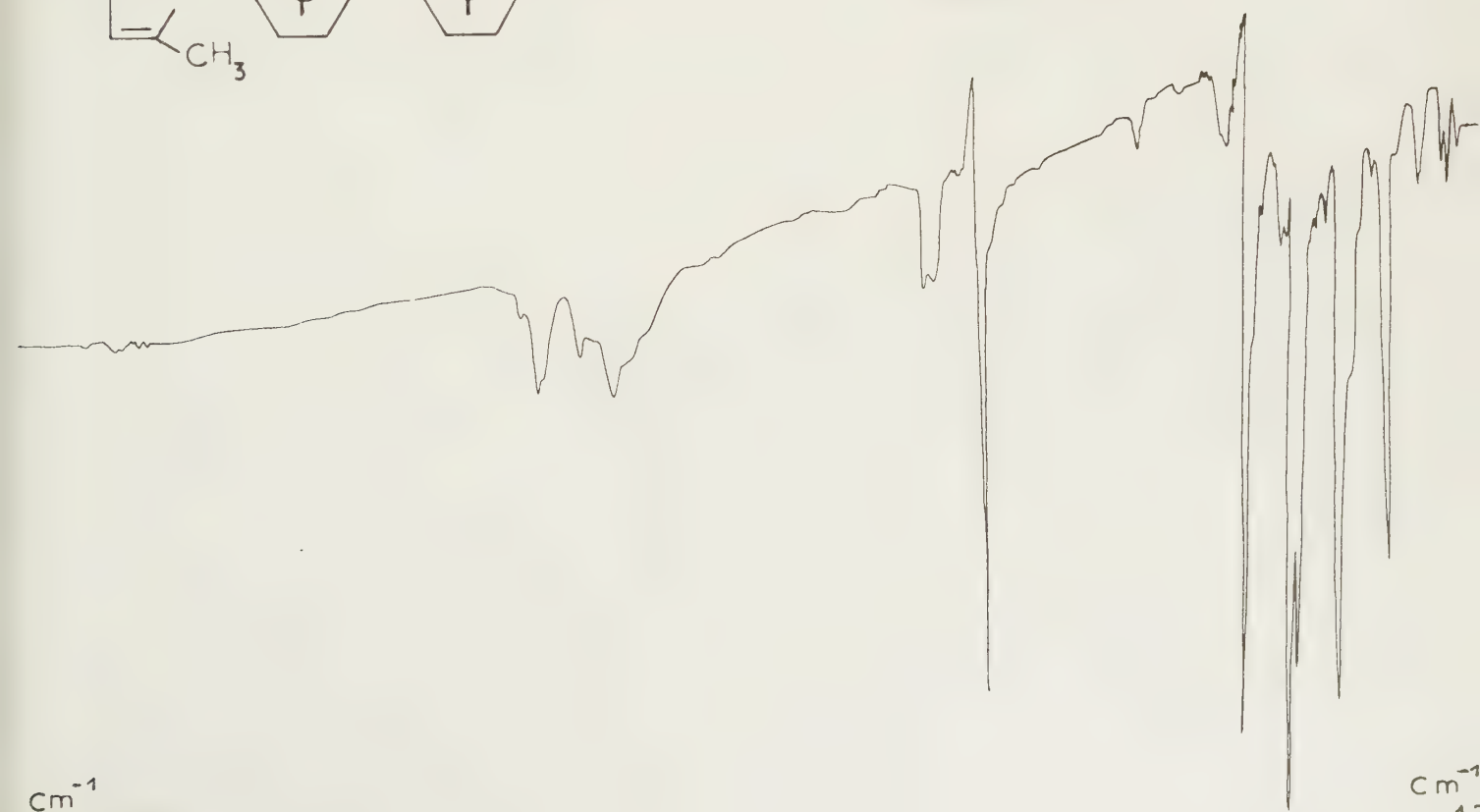


(spectre . IR)



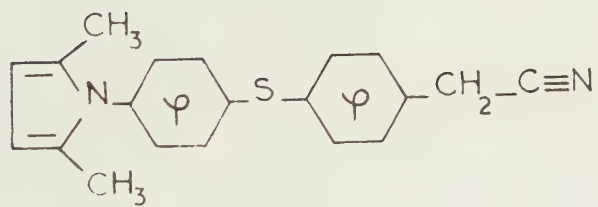
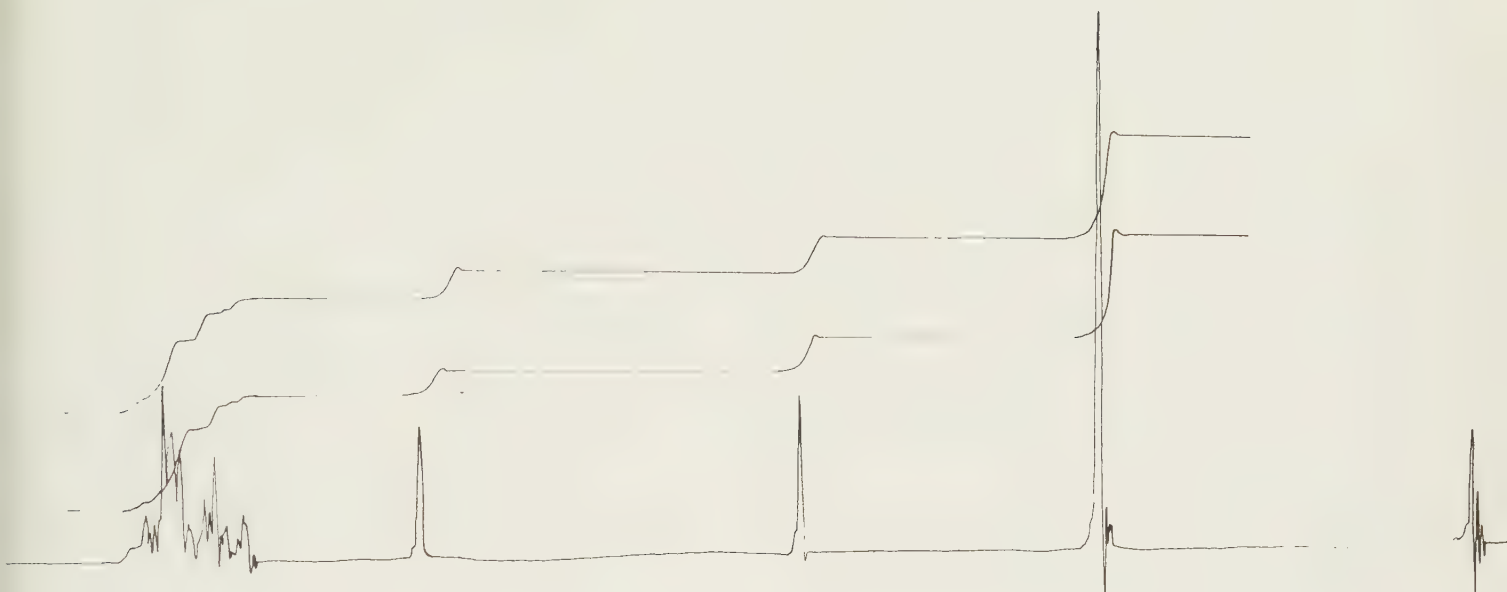
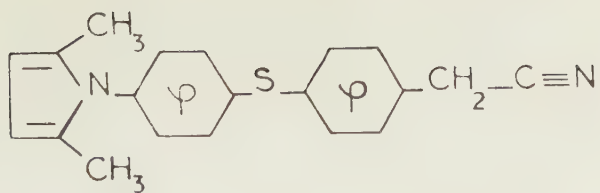


(spectre . IR)



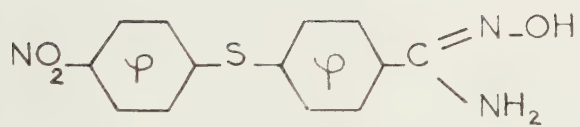
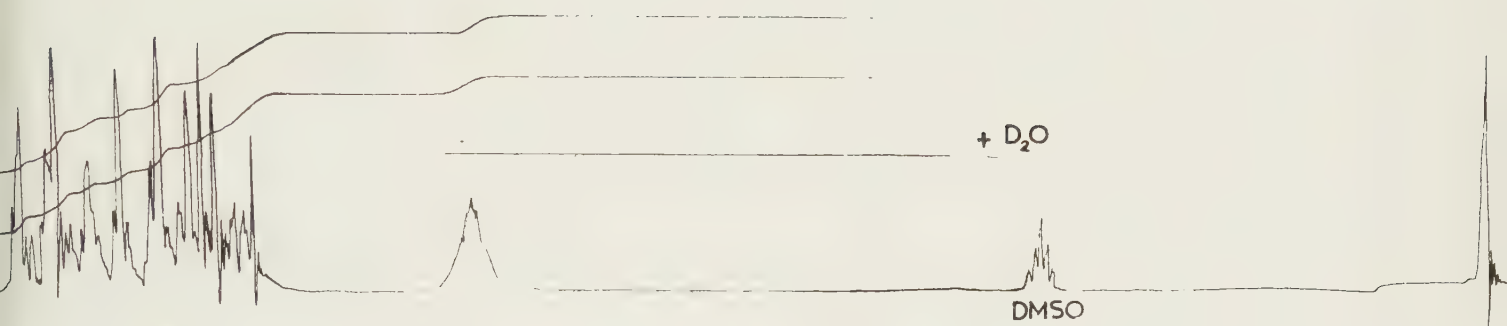
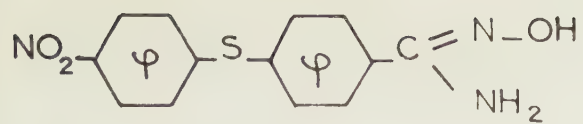
cm^{-1}
4000

cm^{-1}
1200



(spectre . IR)



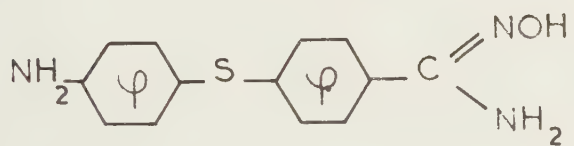
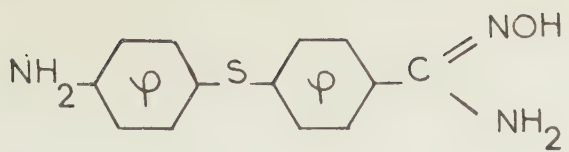


Cspectrum IRD



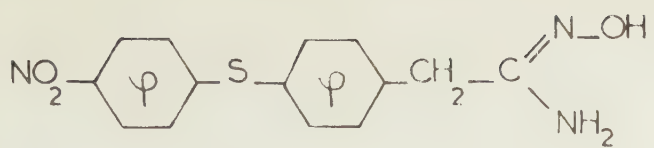
cm^{-1} 4000

400

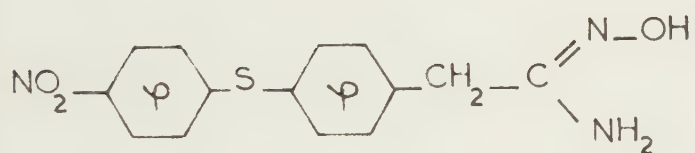
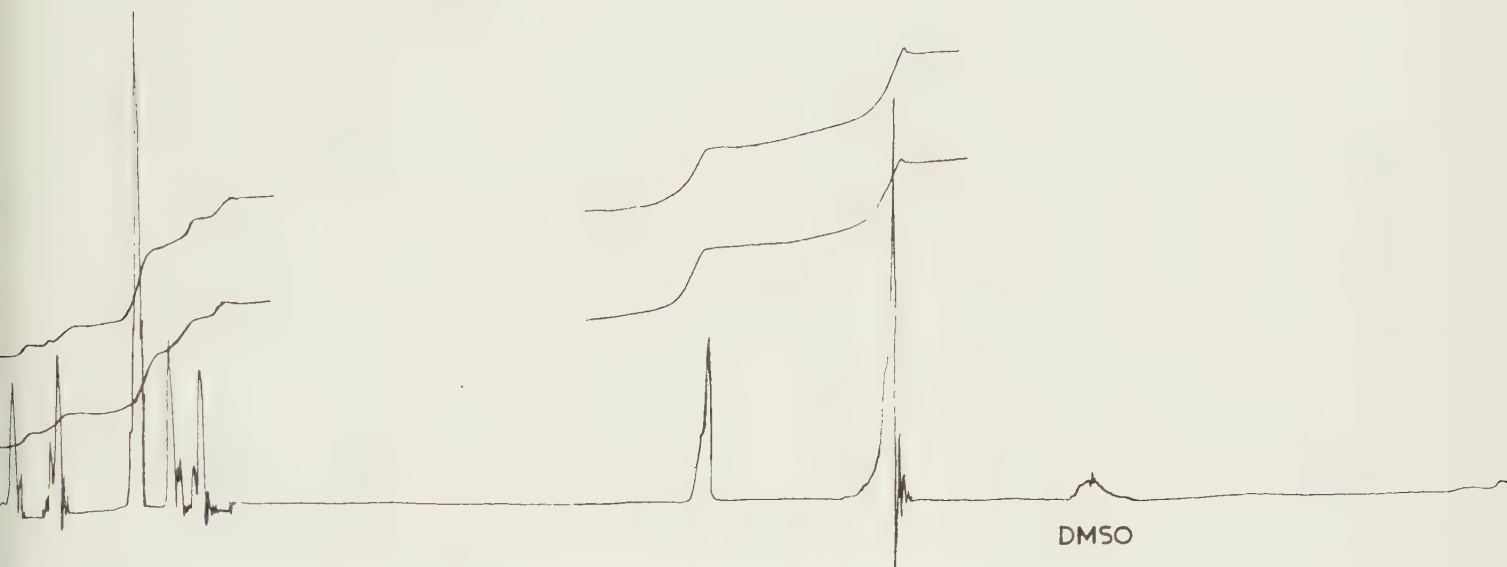


Cspectrum . IRD





SO : 500

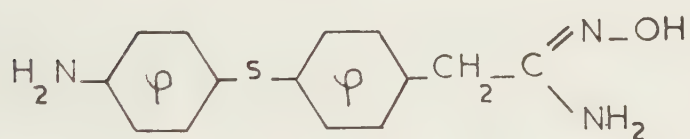
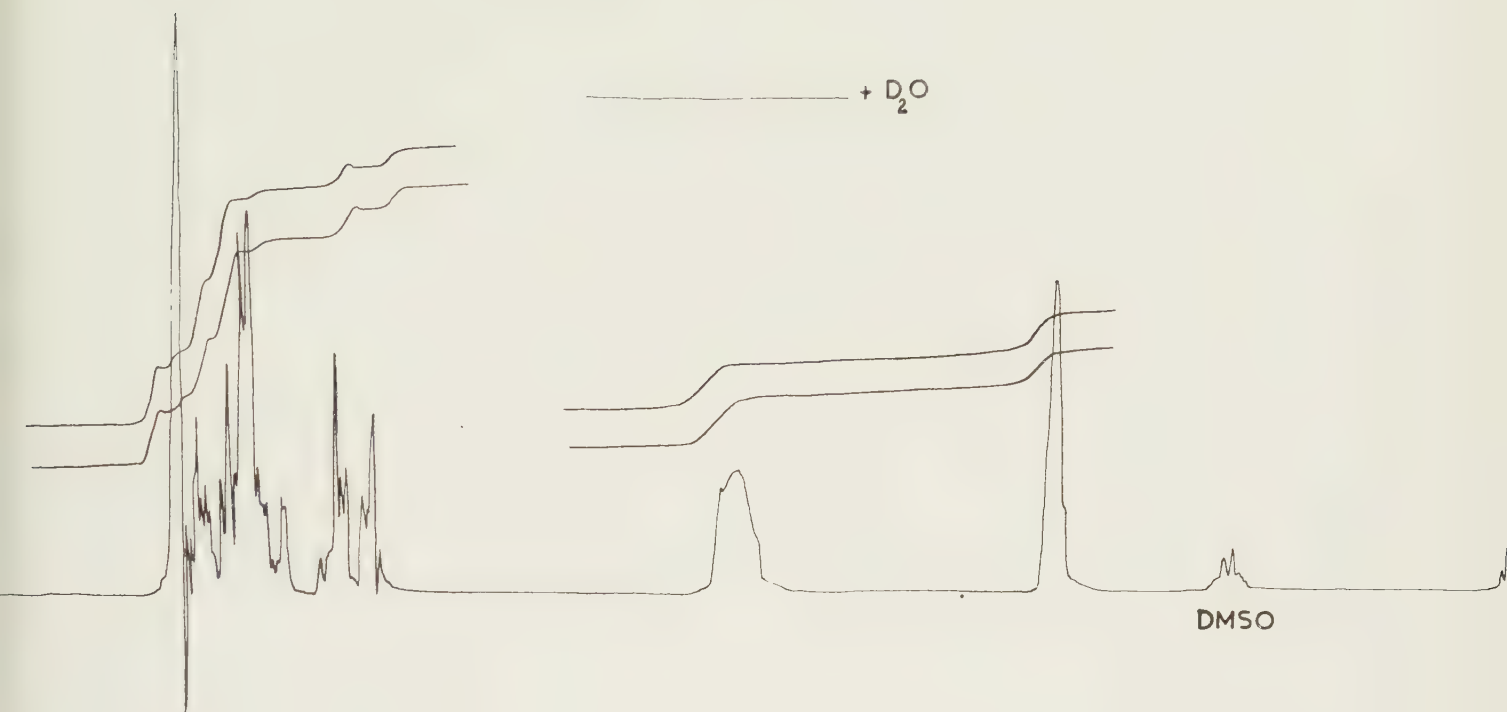
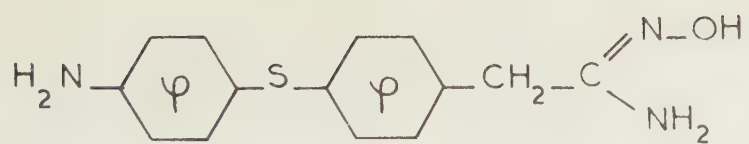


Cspectre . IRD



cm⁻¹ 4000

1200

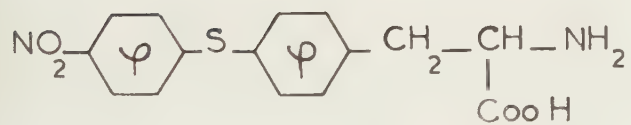
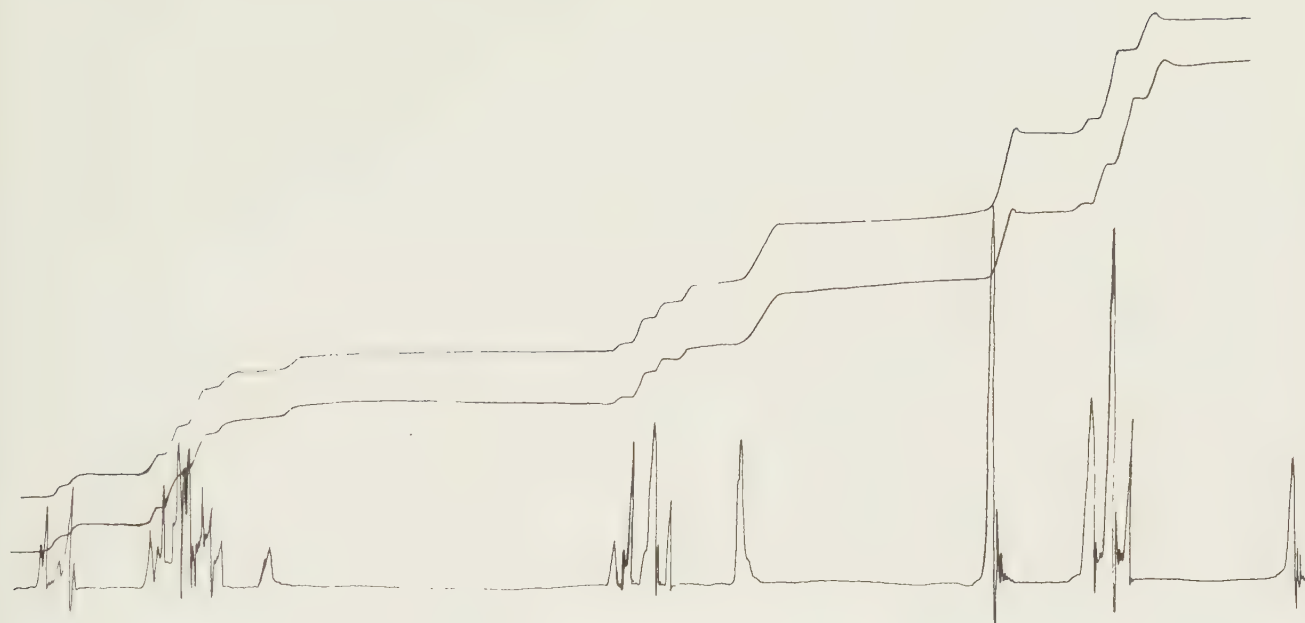
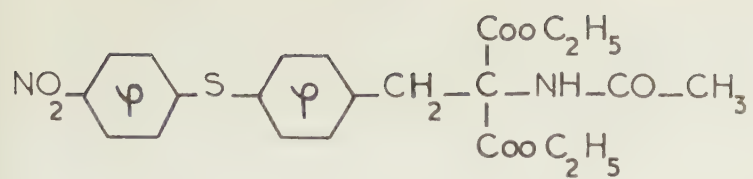


CSpectre . IR



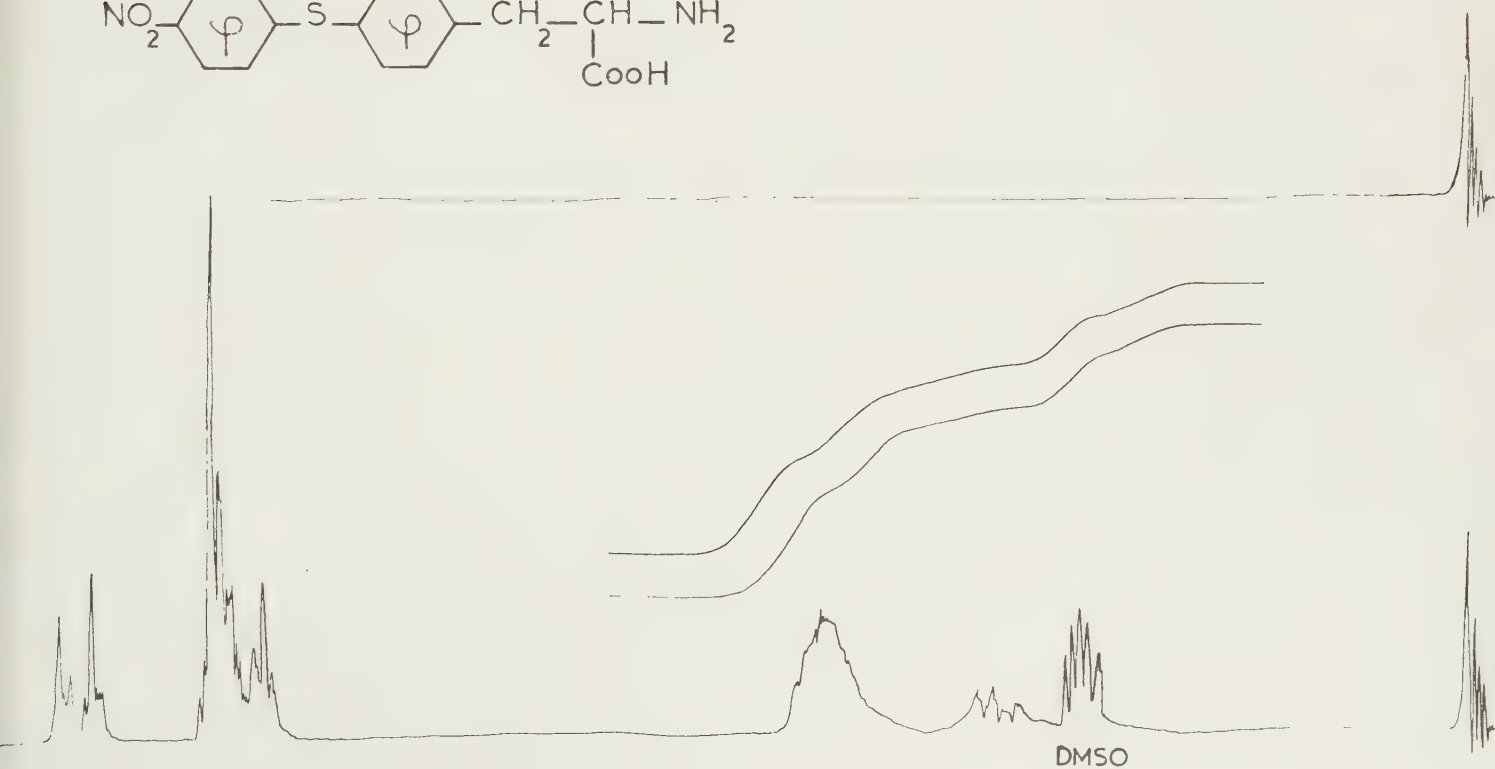
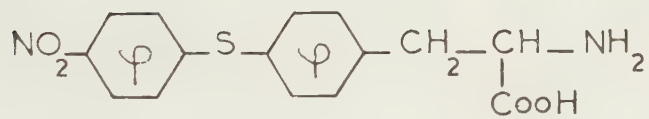
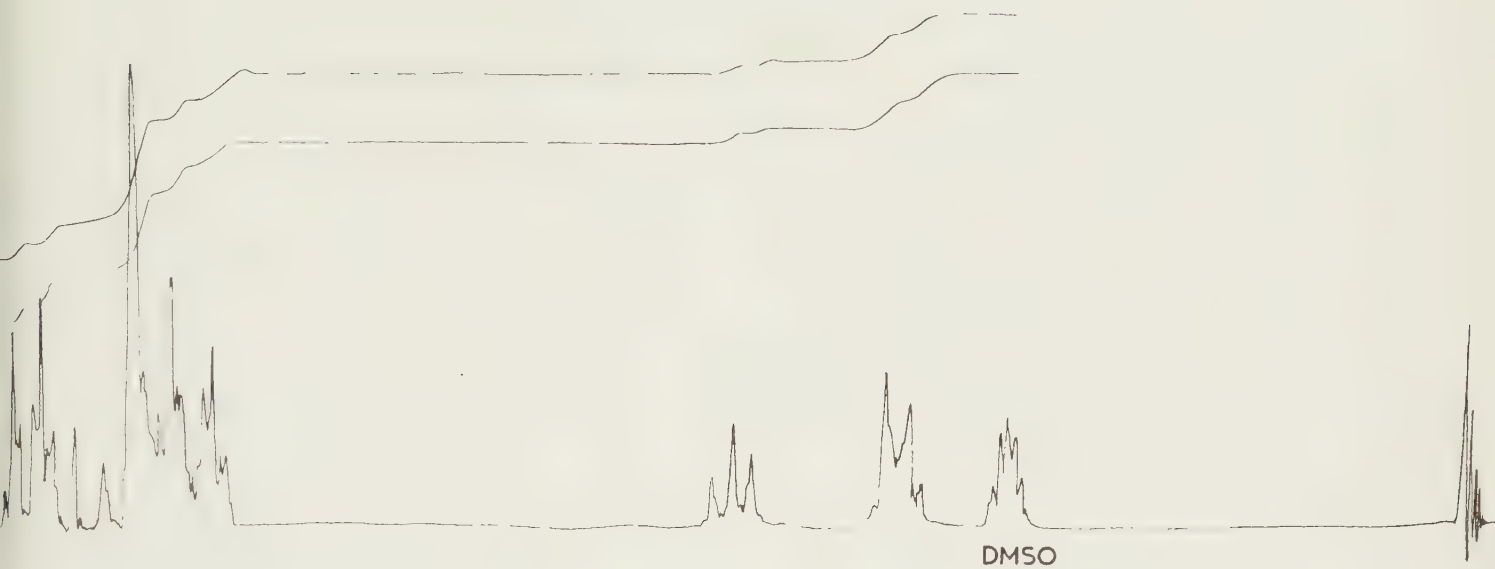
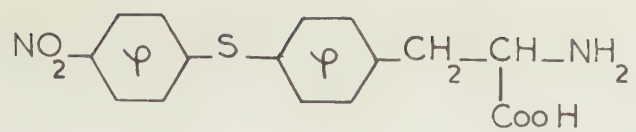
cm⁻¹ 4 000

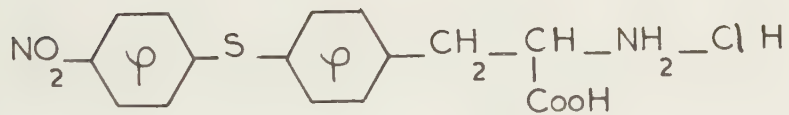
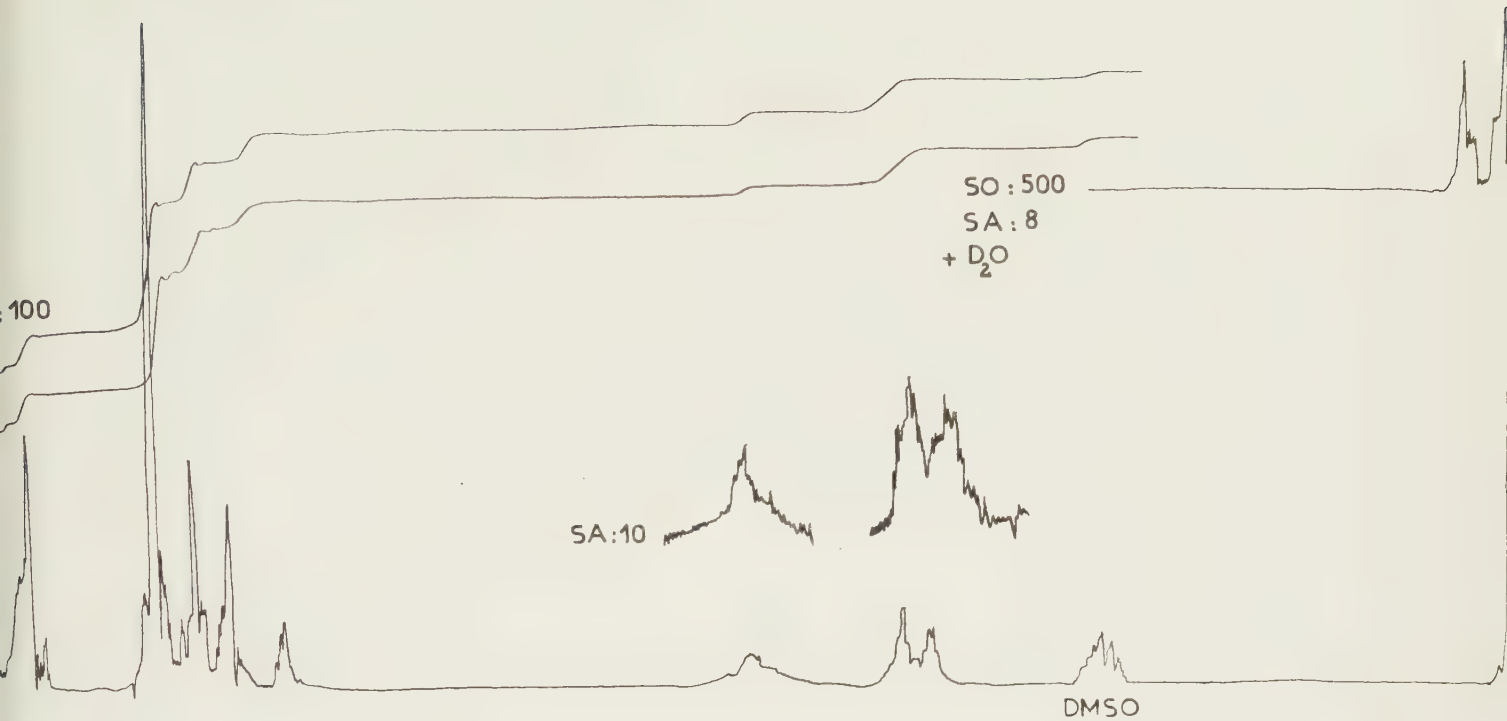
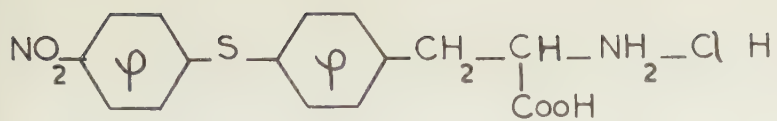
cm⁻¹ 1 200



(spectre IR)

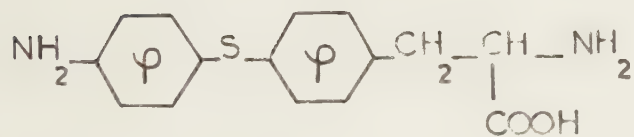
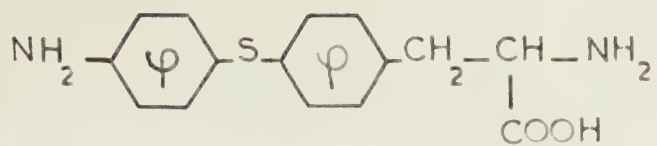






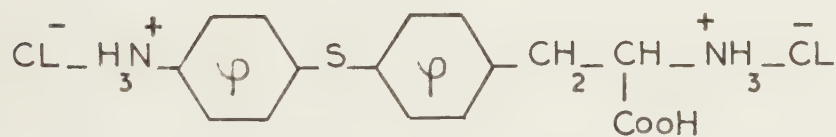
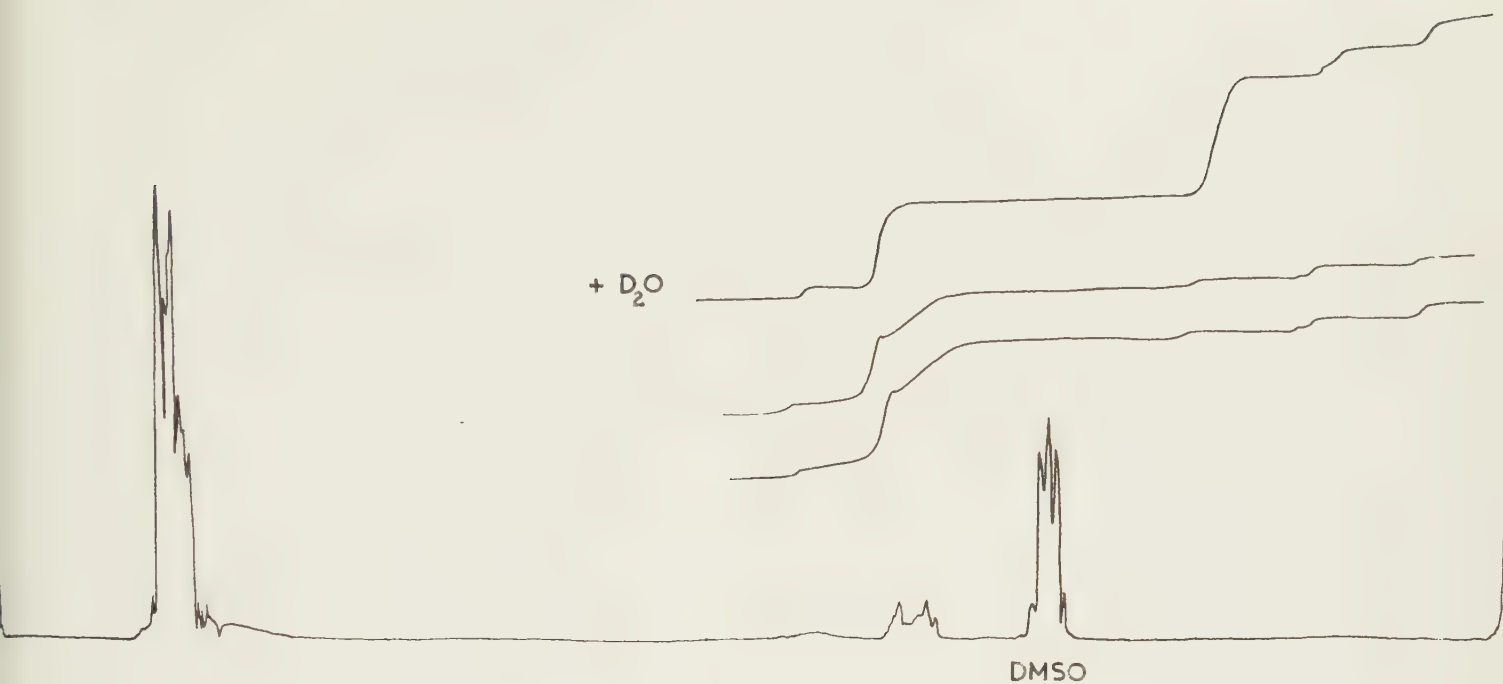
C spectre . IRD





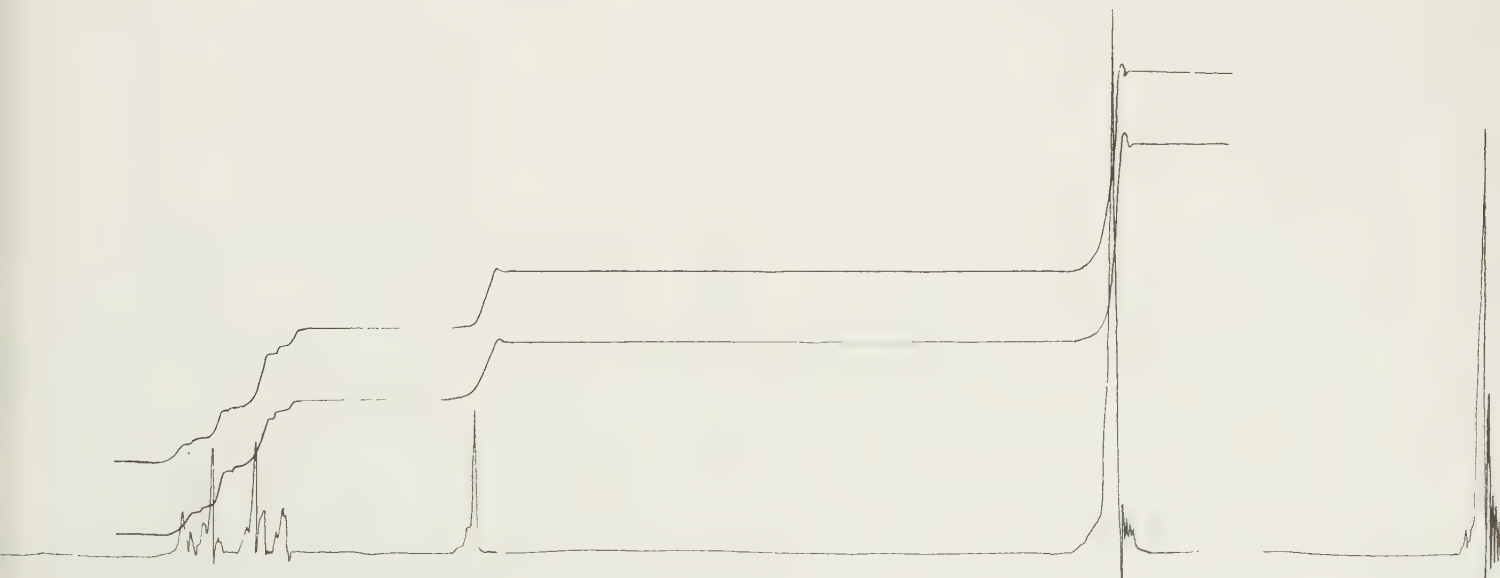
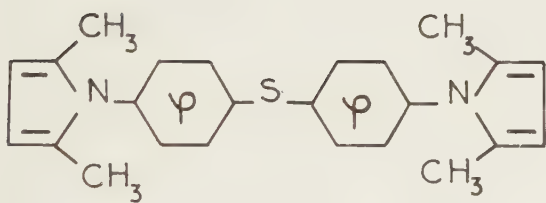
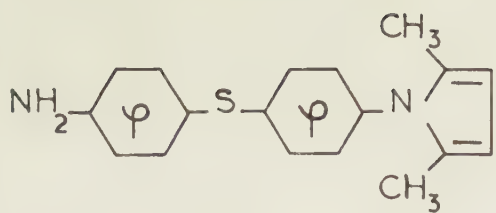
Cspectrum . IRD

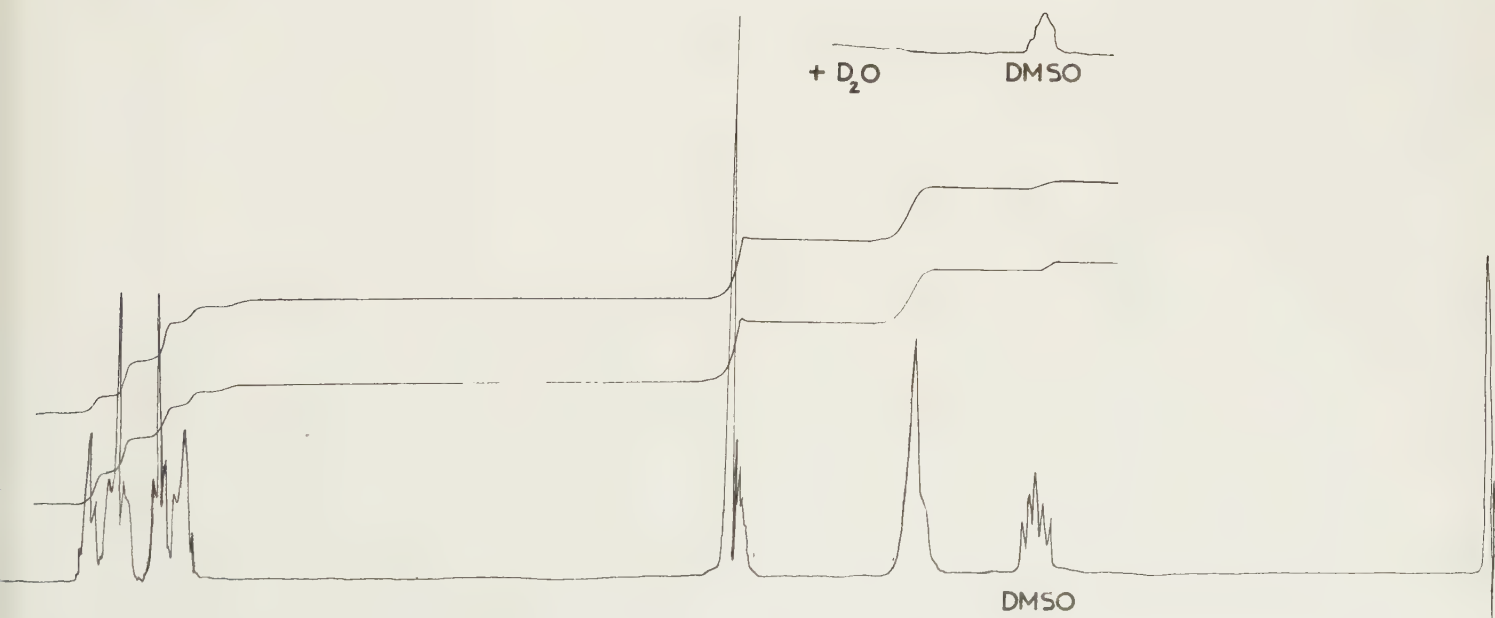
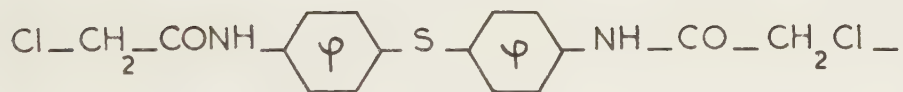
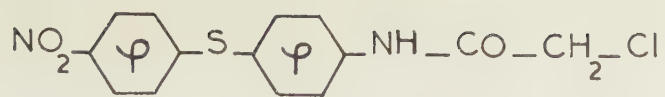


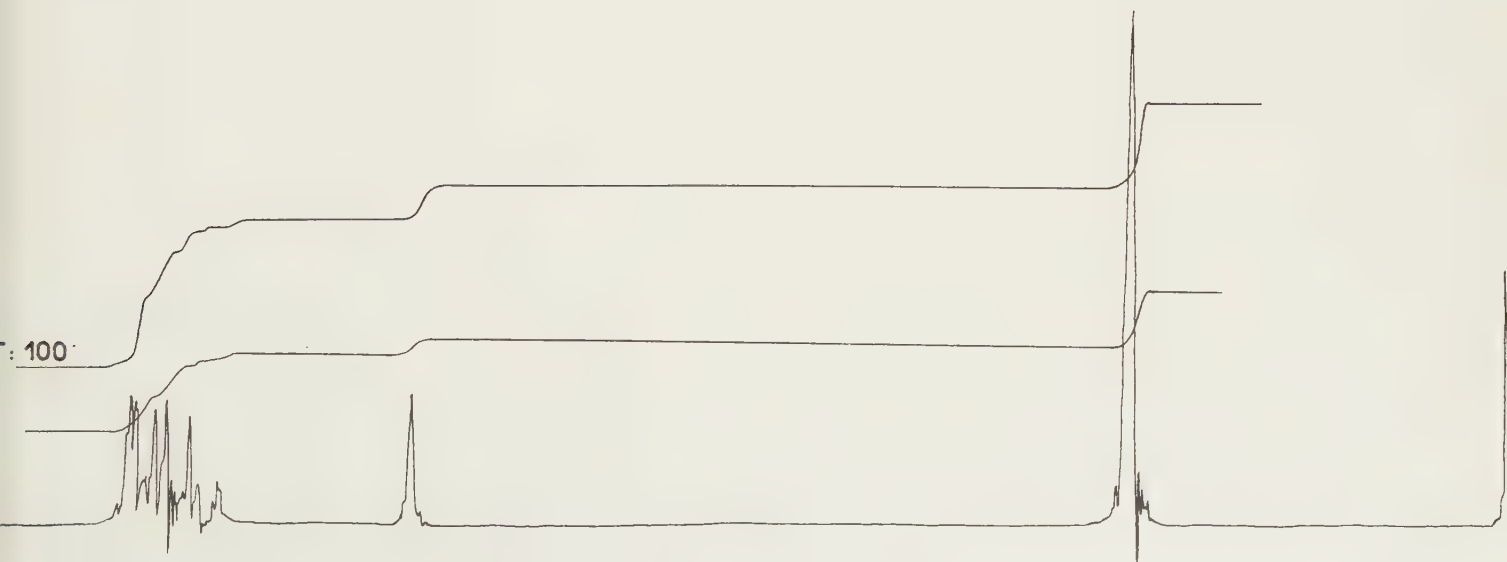
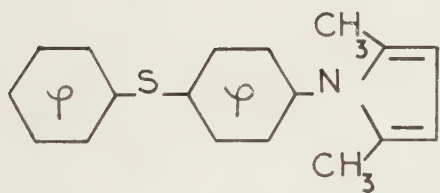
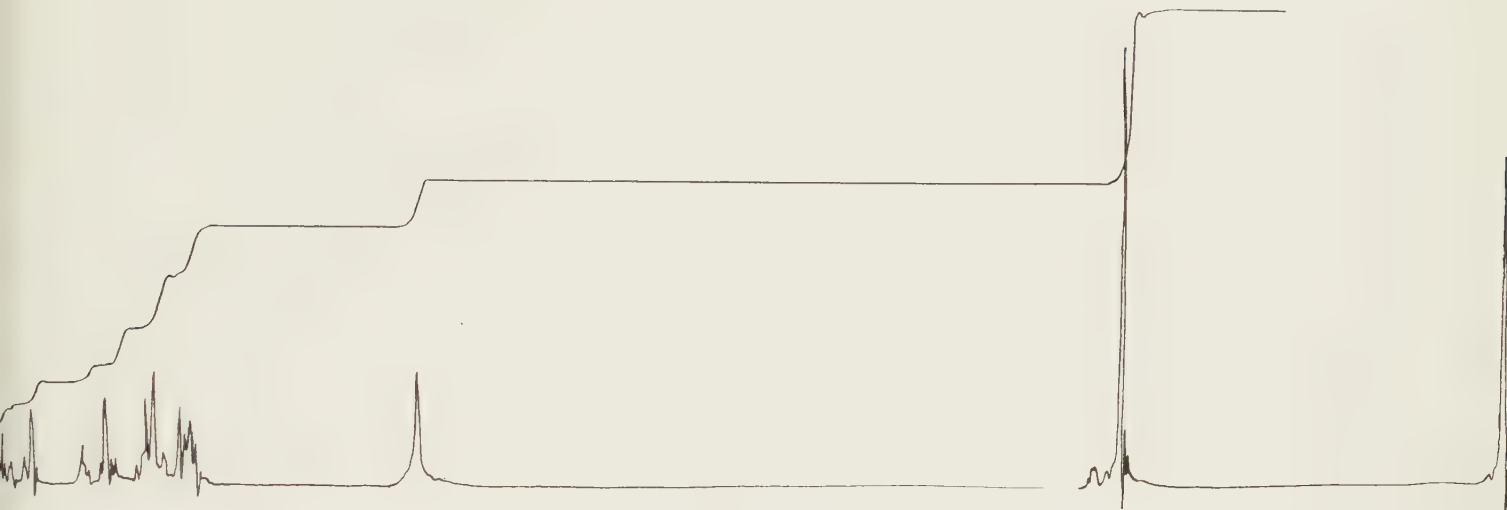
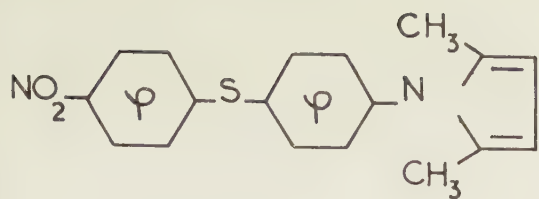


Cspectre.IRD









TROISIEME PARTIE
=====

ETUDES PHARMACOLOGIQUES

Parmi les différentes activités biologiques envisageables, nous présenterons ici les activités anti-inflammatoires et dépressives du système nerveux central.

Dinitro-4,4' phénylthiobenzène

Activité forte	anti-inflammatoire
Activité moyenne	potentialisateur des barbituriques
Activité faible	Dépresseur du système nerveux

Observations : l'étude de l'action anti-inflammatoire mériterait d'être approfondie.

<u>Toxicité souris</u>	DL 50 en mg/Kg
voie intrapéritonéale	/ 2000
<u>Système nerveux central</u>	
dépresseur	+ 500 et 100 mg/Kg I.P.
narcose aux barbituriques .)	+ 500 - ++ 100 mg/kg I.P.
potentialisateur	
analgésique	0 à 500 mg/Kg S.C.
stimulus chimique	
<u>Cholérèse</u>	
augmentation	0 à 500 mg/Kg I.P.
<u>Action anti-inflammatoire</u>	
.....	+++ 500 et 100 mg/Kg I.P.
<u>Action bactériostatique</u>	
.....	- à 1 %

\(Diméthyl-2,5 pyrrole)-1 phénylthio-4\benzène

Activité moyenne contracturant de la musculature
lisse
anti-inflammatoire

Activité faible dépresseur du système nerveux
central
hypoglycémiant

<u>Toxicité souris</u>	DL 50 en mg/Kg
voie intrapéritonéale	926 $\pm$ 50
<u>Système nerveux central</u>	
dépresseur	+ 100 mg/Kg I.P.
narcose aux barbituriques .)	0 1/5 et 1/25
potentialisateur	DL 50 I.P.
analgésique	0 100 mg/Kg I.P.
stimulus thermique	
hypothermisant	$\pm$ 1/5 DL 50 I.P.
<u>Système nerveux autonome</u>	
duodénum - contracturant ..	++ à partir de 0,5 mcg
iléon - contracturant ..	+ à partir de 0,5 mcg
<u>Système cardio-vasculaire</u>	
cardiotonique	0 jusqu'à 10 mg
vasodilatateur	0 1/5 DL 50 I.P.
<u>Diurèse</u>	
diminution	0 1/5 et 1/25 DL 50 I.P.
<u>Cholérèse</u>	
diminution	0 100 mg/Kg I.P.
<u>Action hypoglycémiante</u>	+ 1/5 DL 50 I.P.
<u>Action anti-inflammatoire</u>	++ 100 mg/Kg I.P.
<u>Action bactériostatique</u>	- à 1 %

(nitro-4' phénylthio-4 phényl)-1 diméthyl-2,5 pyrrole

Activité moyenne anti-inflammatoire

Activité faible dépresseur du système nerveux
central
hypothermisant

Toxicité souris

voie intrapéritonéale $\approx$ 2000 (DL 50 en mg/Kg)

Système nerveux central

dépresseur + 1/5 - $\pm$ 1/25 DL 50 I.P.

narcose aux barbituriques.) 0 1/5 et

potentialisateur) 1/25 DL 50 I.P.

analgésique) 0 500 mg/Kg S.C.

stimulus thermique)

hypothermisant + 1/5 DL 50 I.P.

Diurèse

diminution 0 1/5 et 1/25 DL 50 I.P.

Action hypoglycémiante

..... 0 1/5 DL 50 I.P.

Action anti-inflammatoire

..... ++ 1/5 et 1/25 DL 50 I.P.

Action bactériostatique

..... - à 1 %

(Chloracétamino-4' phénylthio)-4 nitrobenzène

Activité faible Anti-inflammatoire
 Analgésique (stimulus chimique)
 à dose élevée
 Anti-diurétique
 Diminue la motilité

Observations : produit peutoxique - ne possède pas d'action
 anti-convulsivante.

Toxicité souris

voie intrapéritonéale	DL 50 en mg/Kg > 2000
voie sous-cutanée	DL 50 en mg/Kg > 2000

Système nerveux central

dépresseur - motilité	+ 500 - $\pm$ 100 mg/Kg I.P.
narcose aux barbituriques .)	0 500 et 100 mg/Kg I.P.
potentialisateur	
<u>analgésique</u>	
stimulus chimique	+ 500 mg/Kg S.C.
stimulus thermique	0 500 mg/Kg S.C.
hypothermisant	0 500 mg/Kg I.P.

Système cardiovasculaire

vasodilatateur	0 500 mg/Kg I.P.
<u>Diurèse</u> - diminution	+ 500 - $\pm$ 100 mg/Kg I.P.
<u>Cholérèse</u>diminution....	0 100 mg/Kg I.P.
<u>Action hypoglycémiante</u>	0 500 mg/Kg I.P.
<u>Action anti-inflammatoire</u>	+ 500 et 100 - $\pm$ 20 mg/Kg I.P.
<u>Action bactériostatique</u>	- à 1 %

/(pipéridinoacétyl)-amino-4' phénylthio/-4 nitrobenzène

Activité forte	hypothermisant
Activité moyenne	anti-inflammatoire dépresseur S N C
Activité faible	potentialisateur des barbituriques anti-diurétique à dose élevée anti-cholérétique

Observations : produit peu toxique - diminue la curiosité
et la mobilité - ne présente pas d'action anti-convulsivante.

DL 50	I.P.	>	2000
	S.C.	>	2000

/ (morpholinoacétyl)-amino-4' phénylthio/-4 nitrobenzène

Activité forte	Diminue la motilité
Activité moyenne	Potentialisateur des barbituriques Hypothermisant
Activité faible	Anti diurétique Anti-inflammatoire

Observations : ne possède pas d'action anti-convulsivante

DL 50

I.P. 1200 ⁺ 154

S.C. > 1200

Dichlorocétamino-4,4' phénylthiobenzène

Activité forte	Hypothermisant
Activité moyenne	Anti-inflammatoire
	Anti-diurétique à dose forte
Activité faible	Dépresseur du S N C à dose élevée
	Augmente la motilité et la curiosité à faible dose
	Analgésique (stimulus chimique)

DL 50	IP	>	2000
	SC	>	2000

Di(pipéridino acétyl)-amino-4,4' phénylthiobenzène

Activité moyenne	Hypothermisant
	Anti-inflammatoire
Activité faible	Analgésique (stimulus chimique)

DL 50 I.P. > 2000

S.C. > 2000

Di(morpholinoacétyl)-amino-4,4' phénylthiobenzène

Activité forte Dépresseur du SNC
 (diminue la motilité)
 Hypothermisant à dose forte
 Anti-diurétique à dose forte

Activité moyenne Anti-inflammatoire

Observations : Produit ~~peu~~ toxique - diminue fortement la
 motilité, mais ne présente pas d'action anti-convulsivante.

DL 50 I.P. $\approx$ 2000

S.C. $>$ 2000

Au cours de nos travaux, nous avons été amenés à examiner les différents effets physiologiques des composés soumis aux essais présentés précédemment.

Il ressort de ces effets, qui ne sont encore que des résultats préliminaires, une forte activité anti-inflammatoire, ainsi qu'une action dépressive du système nerveux central.

Ces dérivés sont en général des potentialisateurs de barbituriques.

La série des dérivés N (aminoacétylés) de la (nitro-4' phénylthio)-4 benzamine et du diamino-4,4' phénylthiobenzène, ainsi que leurs composés chlorés intermédiaires, possède des propriétés hypothermisante et anesthésique locale.

Les études en cours nous donnent des résultats encourageants.

La toxicité aigue, effectuée sur la souris, contrairement à la majorité des dérivés soufrés, est très faible pour cette catégorie de composés.

Q U A T R I E M E P A R T I E
=====

CONCLUSION

Au cours de ce travail, il a été mis en relief que :

1) la synthèse de la nitro et de l'(amino-4' phénylthio)-4 β phénylalanine a été réalisée en utilisant des réactions classiques de la chimie organique. Les études de substitution nucléophiles et électrophiles ont été explicitées pour chaque réaction chimique. Malgré les difficultés expérimentales, dûes à la fragilité de ces composés, ces deux amino-acides ont été obtenus purs, avec d'excellents rendements.

2) les deux séries d'amidoximes homologues : la nitro et l'(amino-4' phénylthio)-4 benzylamidoxime ; la nitro et l'(amino-4' phénylthio)-4 benzamidoxime, ont été obtenues par des voies différentes.

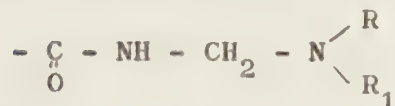
La structure de ces composés a été le sujet de nombreux débats.

C'est en 1957 que BARRANS, puis que BELL et COLL, ont fait le point sur la tautomérie des amidoximes, à l'aide des spectroscopies infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire.

Ces composés amphotères ont été préparés avec une très grande rigueur expérimentale ; en effet, ces dérivés sont très fragiles et particulièrement décomposables à la chaleur.

La redistribution des charges entre les atomes d'azote conduit à une certaine symétrie, stabilisée par la résonance (protonation du groupement amidoxime).

3) les réactions de N-acylation par le reste



et les réactions de KNORR-PAAL (condensation avec une γ dicé-
tone) sur nos amines primaires, tendent à conférer à nos molécules, une activité spasmolytique importante.

4) les études toxicologiques et pharmacologiques de cette série de composés ont montrées :

- une très faible toxicité d'une part,
- des propriétés anti-inflammatoires importantes,
- des actions dépressives du système nerveux central, d'autre part.

5) les composés décrits dans ce mémoire ne laissent percevoir aucun doute sur la pureté et la structure proposées. Les études spectroscopiques le démontrent, sans ambiguïté possible.

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - L. PETIT, M. DURSIN
C.R. Acad. Sci 1964, 258, 4, 573
- 2 - J. PICHON
Doctorat d'Université (Mention Sciences) Fac Sci Paris 1970
- 3 - L. PETIT
Doctorat d'Université (Mention Sciences) Fac Sci Paris 1961
- 4 - L. PETIT, N.P. BUU-HOI
J. Org Chem 1961, 26, 3832
- 5 - M. SONNIER
Doctorat d'Université (Mention Sciences) Fac Sci Paris 1970
- 6 - E. FOURNIER, L. PETIT, J. PICHON, M. DURSIN
Bull Soc Chim (France) 1966, 1754
- 7 - E.C. KENDALL
U.S. J. Am Med Assoc 1915, 64, 20242
- 8 - C.R. HARRINGTON, S.S. RANDALL
Biochem J. 1929, 23, 373
- 9 - N.P. BUU-HOI, P. GAGNIANT
Monographies - traité de Chimie Organique de GRIGNARD,
A15, 697 - Masson Ed. Paris 1948
- 10 - Hr MERING cité par P. KRUGER
Ber. Dtsch Chem Ges 1885, 18, 1054
- 11 - N.P. BUU-HOI, J. LECOQ
Bull Soc Chim (France) (5), 1946, 13, 139

12 - J. WALKER, I. TONKIN, A. FULLER

J Chem Soc 1945, 633

13 - N.P. BUU-HOI, N.D. XUONG, F. BINON, N.H. NAM

C.R. Acad Sci 1952, 235, 329

N.P. BUU-HOI; N.D. XUONG

C.R. Acad Sci 1953, 237, 498

C. DUVAL, N.P. BUU-HOI, N.D. XUONG, M. JACQUINOT

Microchimica Acta 1953, 3, 212

14 - G. LEANDRI, L. MAIOLI, L. RUZZIER

Boll Sci Fac Ind (Bologna) 1957, 15, N°3, 57-62

15 - R.P. MULL, P. SCHMIDT, M.R. DAPERO, J. HIGGINS, MJ WEISBACH...

J Am Chem Soc 1958, 80, 3769

16 - R.P. MULL ...

U.S. 2, 897, 195

17 - K. LAUER ...

J. Prakt Chem 1935, 143, 127

18 - H. GILMANN, H.S. BROADBENT ...

J. Am Chem Soc 1947, 69, 2053

19 - J. RENAULT

Chimie Organique - Série cyclique et hétérocyclique

Sedes Ed. Paris 1966

19 a - page 186

- 20 - F.E. KEHRAMAN, E. BAUER ...
Ber 1896, 29, 2364
- 21 - P. SYKES
Initiation aux mécanismes réactionnels en chimie organique
Dunod Ed Paris 1966
- 21 a - page 126
- 21 b - page 178
- 21 c - page 244
- 22 - W. LOGEMANN, L. ALMIRANTE, I. DE CARNERI ...
Il Farmaco (Pavia) Ed Sci 1958, 13, 139-51
- 23 - P.L. SOUTHWICK, G.E. FOLTZ, W.E. INTYRE Jr ...
J. Am Chem Soc 1953, 75, 5877
- 24 - G. GRASSI, C. MASELLI ...
Gazz Chim Ital 1898, 28, 11, 477
- 25 - G. BLANC ...
Bull Soc Chim (France) 1923, 33, 4, 413
- 26 - G. DARZENS, A. LEVY ...
C.R. Acad Sci 1936, 202, 73, 203, 609
- 27 - R. QUELET ...
Bull Soc Chim (France) 1933, 53, 511, 851 - 1934, 1, 539, 904 ;
1936, 3, 200 - 1937, 4, 620 -
C.R. Acad Sci 1933, 196, 1411 - 1934, 197, 102
1937, 205, 238

- 28 - G. VAVON, J. BOLLE ...
C.R. Acad Sci 1937, 204, 1826
- 29 - G. VAVON, J. BOLLE, J. CALIN ...
Bull Soc Chim (France) 1939, 1025, 5,6
- 30 - M. SOMMELET ...
C.R. Acad Sci 1913, 157, 1443
- 31 - A. DUBUS
Thèse Faculté Pharmacie Montpellier 1968, n° 63
- 32 - Y. OGATA; H. OKANO ...
J. Am Chem Soc 1956, 78, 5423
- 33 - H.C. BROWN, K.L. NELSON ...
J. Am Chem Soc 1953, 73, 6292
- 34 - A. CAMBRON ...
Can J. Research 1939, 1713
- O. GRUMMIT, A.C. BUCK ...
Org Synth 1944, 24, 30
- 35 - A. BAEYER ...
Ann 1864, 131, 291
- 36 - M. CONRAD, C.A. BISCHOFF ...
Ber 1880, 13, 595
- 37 - R. LOCQUIN, CHERCHEZ
C.R. Acad Sci 1928, 186, 1360
- 38 - N. SORENSEN ...
Z. Physiol Chem 1905, 44, 448

- 39 - T. CURTIUS ...
J. Prakt Chem 1930, 125, 211
- 40 - M.S. DUNN ...
J. Biol Chem 1931, 94, 599
- C.E. REDEMANN, C.E. DUNN ...
J. Biol Chem 1939, 130, 341
- 41 - N.F. ALBERTSON, S. ARCHER ...
J. Am. Chem Soc 1945, 67, 308
- 42 - J. BARRANS, R. MATHIS-NOEL, F. MATHIS ...
Compt. Rend Acad Sci 1957, 245, 419
- 43 - W.J. ORVILLE-THOMAS, A.E. PARSONS ...
Trans Faraday Soc 1958, 54, 460
- 44 - D. PREVORSEK ...
Compt Rend Acad Sci 1958, 247, 1333
J. Physiol Chem 1962, 66, 769
- 45 - C.S. HOLLANDER, R.A. YOCOSKIE, P.L. De BENNEVILLE ...
J. Org Chem 1958, 23, 1794
- 46 - H.E. UNGNADE, L.W. KISSINGER
J. Org Chem 1958, 23, 1794
- 47 - E.N. Zil'BERMAN, N.A. RYBAKOVA ...
J. Gen Chem USSR 1959, 29, 3310
- 48 - J. MOLLIN, F. KASPAREK
Collection Czch Chem Commun 1961, 26, 1882

- 48 - J. MOLLIN, Coll. ...
Monatsch 1961, 92, 1201
- 49 - H.E. UNGNADE, L.W. KISSINGER, A. NARATH, D.C. BARHAM ...
J. Org Chem 1963, 28, 134
- 50 - F. ELOY, R. LENAERS, C. MOUSSEBOIS ...
Helv Chim Acta 1962, 45, 437
- 51 - F. ELOY, R. LENAERS ...
Chem Rev 1962, 62, 155
- 52 - R. BUYLE, F. ELOY, R. LENAERS ...
Helv Chim Acta 1963, 46, 1073
- 53 - J. BARRANS
Thèse Ann Fac Sci Toulouse, 1961, 25, 8), imprimée en 1963
- 54 - C.L. BELL, NAMBURG CNV, L. BAUER
J. Org Chem 1964, 29, 2873
- 55 - L. BRANDT
Meded Vlam Chem Ver 1967, 29, 56
- 56 - H. GONCALVES, A. SECCHES
Bull De Chim (France) 1970, 2589
- 57 - R. MECKE, W. KUTZELNIGG
Spectrochim Acta 1960, 16, 1216
- 58 - R. JAQUIER
Conférence à la soc chim France 25-2-1966

- 59 - B. BACCAR
Thèse Fac Sci Toulouse 18-11-1967
- 60 - S.L. BASS et T.B. JOHNSON
J Am Chem Soc 1930, 52, 1146
- 61 - W. LOSSEN, P. SCHIFFERDECKER
Liebigs Annalen 1875, 166, 295
- 62 - R.P. MULL, P. SCHMIDT, M.R. DAPERO, J. HIGGINS, MS WEISBACH
J Am Chem Soc 1958, 80, 3769
- 63 - R.F. NYSTROM, W.G. BROWN
J. Am Chem Soc 1948, 70, 3738
- 64 - R.F. NYSTROM, W.G. BROWN
J. Am Chem Soc 1948, 70, 3738
- 65 - G.M. BADGER, J.H. SEIDLER, B. THOMSON
J. Chem Soc 1957, 3207
- 66 - N.D. GAYLORD, J.A. SNYDER
Rec Trav Chim 1953, 72, 1007
- 67 - T.W. CAMPBELL, W.A. Mc ALLEISTER, M.T. ROGERS
J Am Chem Soc 1953, 75, 864
- 68 - W. TEHEILACKER, F. BAXMANN
Ann 1953, 581, 117
- 69 - F. TIEMANN
Ber 1884, 17, 126
- 70 - R. LANTZ
U.S. 1,933,217 oct 31
Fr Pat 714, 682 (Chem Zentr. 1932, I, 1828)

- 71 - G.W. RAIZISS, L.W. CLEMENCE, M. SEVERAC, J.C. MOETSCH
J. Am Chem Soc 1939, 61, 2763
- 72 - YU O'GABEL, A.L. SHPANION
J. Applied Chem (USSR) 1939, 12, 1485-9
- 73 a - J.D. ROBERTS, M.C. CASERIO
Chimie organique moderne - Ed Franç

J.M. CONIA
Ediscience Ed Paris 1968 p 619
- 73 b - page 487
- 74 - T. SANDMEYER
BER 1884, 17, 1633, 2650
- 75 - L. GATTERMANN
Ber 1890, 23, 1218
- 76 - G. KORNER et A CONTARDI
Att AccadNaz Linai 1914, 23, II, 464
- 77 - D'après les techniques org synth Coll 3, p 667-8
- 78 - L.G.A. KOBJANOFF
Thèse Fac Sci Moscou 1946
- 79 - R. QUELET, E. MATARASSO-TCHISOUKINE, P. CATSOULACOS
C.R. Acad Sci 1963, 257, 169
- 80 - YOSHITSUGU SATAKE
Japan 774 ('-60-), Feb 9
- 81 - G. TSTATSAS, GUIVAR DEPOPOULOU
Bull Soc Chem (France) 1961, p 298

90 - J.D. ROBERTS

Nuclear Magnetique Résonance - Applications to Organic
Chemistry

MAC GRAW HILL N-Y 1959

91 - R.M. SILVERSTEIN, G. CLAYTON-BASSLER

Identification spectrométrique des composés organiques
Masson et Cie, GAUTHIER-VILLARS - Paris 1968

91 a - page 101

91 b - page 106

92 - J.A. POPLÉ, W.G. SCHNEIDER, H.J. BERNSTEIN

High Resolution Nuclear Magnetique Resonance
MAC-GRAW HILL N-Y 1959

93 - BHACA, WILLIAMS

Applications of NMR spectroscopy in organic chemistry
Holden Day 1966 p 20

94 - A.D. CROSS

Introduction à la pratique de la spectroscopie infra-rouge
Azoulay - Paris 1967

a - page 111 b - page 108 c - page 106 d - page 114

e - page 113 f - page 97

95 - L.J. BELLAMY

The infra-red spectra of complexes molecules 1960

a - page 162-4 b - page 263-4

96 - BARRANS J.

Thèse Ann Fac Sci Toulouse : 25, 1961, p 1 à 10
imprimée en 1963

- 82 - H. SOMMELET
C.R. Acad Sci 1914, 157, 852
- 83 - A. Ang' YAN et K. LISSAK
J. Chem Soc 1949, 2700
- 84 - E. GIONGA
C.R. 1935, 200, 780
- 85 - T.S. GARDNER, E. WENIS, J. LEE
J Org Chem 1958, 23, 823
- 86 - N.P. BUU-HOI
J. Chem Soc 1949, 2882
- 87 - L. KNORR
Ann Chem 1886, 236, 313
- C. PAAL
Ber 1885, 18, 2254
- 88 - N.P. BUU-HOI, N.D. XUONG, J.M. GASAVE
J Org Chem 1955, 20, 639
- N.P. BUU-HOI, N.D. XUONG
J Org Chem 1955, 20, 850
- N.P. BUU-HOI, R. RIPS, Ch DERAPPE
J. Med Chem 1962, 5, 1357
J. Org Chim 1960, 25, 390
- 89 - N.P. BUU-HOI; R. RIPS, R. CAVIER
J. Med Chem 1959, 1, 23, 319 - 1960, 2, 335

97 - BELL C.L., NAMBURY C.N.V, BAUER L.

J Org Chem 1964, 29, 2874, p 2874

98 - RANDALL, FOWLER

Infra-red determination of organic structure

London D. VAN NOSTRAND 1949

LISTE DES PRODUITS NOUVEAUX

(amino-4' phénylthio)-4 benzamidoxime

(amino-4' phénylthio)-4 benzylamidoxime

(amino-4' phénylthio)-4 benzonitrile

(amino-4' phénylthio)-4 β phénylalanine

(amino-4' phénylthio)-4 phényl-1 diméthyl-2,5 pyrrole

(chloracétamido-4' phénylthio)-4 nitrobenzène

cyanure d'(amino-4' phénylthio)-4 benzyle

cyanure de (diméthyl-2,5 pyrrol-1 phényl-4'-thio)-4 benzyle

cyanure de (nitro-4' phénylthio)-4 benzyle

dichloracétamido-4,4' phénylthiobenzène

bis (diméthyl-2,5 pyrrol-1)-4,4' phénylthiobenzène

(diméthyl-2,5 pyrrol-1 phényl 4' thio)-4 benzonitrile

bis (morpholino-acétyl)-amino-4,4' phénylthiobenzène

bis (pipéridino-acétyl)-amino-4,4' phénylthiobenzène

/(morpholino-acétyl)-amino-4' phénylthio/-4 nitrobenzène

/(morpholino-méthyl)-4' phénylthio/-4 nitrobenzène

/(pipéridino-acétyl)-amino-4' phénylthio/-4 nitrobenzène

/(pipéridino-méthyl)-4' phénylthio/ 4 nitrobenzène

(nitro-4' phénylthio)-4 benzaldéhyde

(nitro-4' phénylthio)-4 benzylacétamidomalonate d'éthyle

(nitro-4' phénylthio)-4 benzylamidoxime

(nitro-4' phénylthio)-4 β phénylalanine

(nitro-4' phénylthio)-4 nitrostyrène (trans)

(nitro-4' phénylthio)-4 phényl-1 diméthyl-2,5 pyrrole

TABLE DES MATIERES

page 10	<u>PREMIERE PARTIE</u> : Synthèse
page 11	Premier chapitre : synthèse de la nitro et de l'(amino-4' phénylthio)-4 β phénylalanine
page 28	Deuxième chapitre : synthèse de la nitro et de l'(amino-4' phénylthio)-4 benzylamidoxime et des homologues inférieurs.
page 47	Troisième chapitre : préparation des dérivés N(amino-acétylés) de la (nitro-4' phénylthio)-4 benzamine et du diamino-4,4' phénylthiobenzène
page 59	Quatrième chapitre : composés divers
page 71	<u>SECONDE PARTIE</u> : Etudes spectroscopiques
page 73	Premier chapitre : étude de résonance magnétique nucléaire
page 78	Deuxième chapitre : étude infra-rouge
page 82	<u>TROISIEME PARTIE</u> : résultats pharmacologiques
page 94	<u>QUATRIEME PARTIE</u>

page 94 CONCLUSION

page 96 BIBLIOGRAPHIE

page 107 ... LISTE DES PRODUITS NOUVEAUX

page 109 TABLE DES MATIERES

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DES SCIENCES
DE PARIS

9, QUAI SAINT BERNARD - PARIS V^e

SERVICE DE LA SCOLARITÉ

Bureau des Enseignements du 3^e Cycle

TÉLÉPHONE : 336-25-25 - P

PERMIS D'IMPRIMER

DOCTORAT : D'UNIVERSITÉ

THESE DE :

Nom : VALLA

Prénoms : Alain

Né (e) le 22 Mai 1949 à Drancy Dép^t Seine St. Denis

SUJETS

1^{ère} THESE : "Contribution à la chimie du phénylthibenzène.

2^e THESE (Propositions faites par la Faculté) :

"Electrophorèse de zone sur un support vertical de polyacrylamide .

Vu et approuvé

Paris, le 31 Décembre 1970

Le Doyen de la Faculté
des Sciences de Paris

Vu et permis d'imprimer

Paris, le

Le Recteur de l'Académie
de Paris



L. Gauthier

